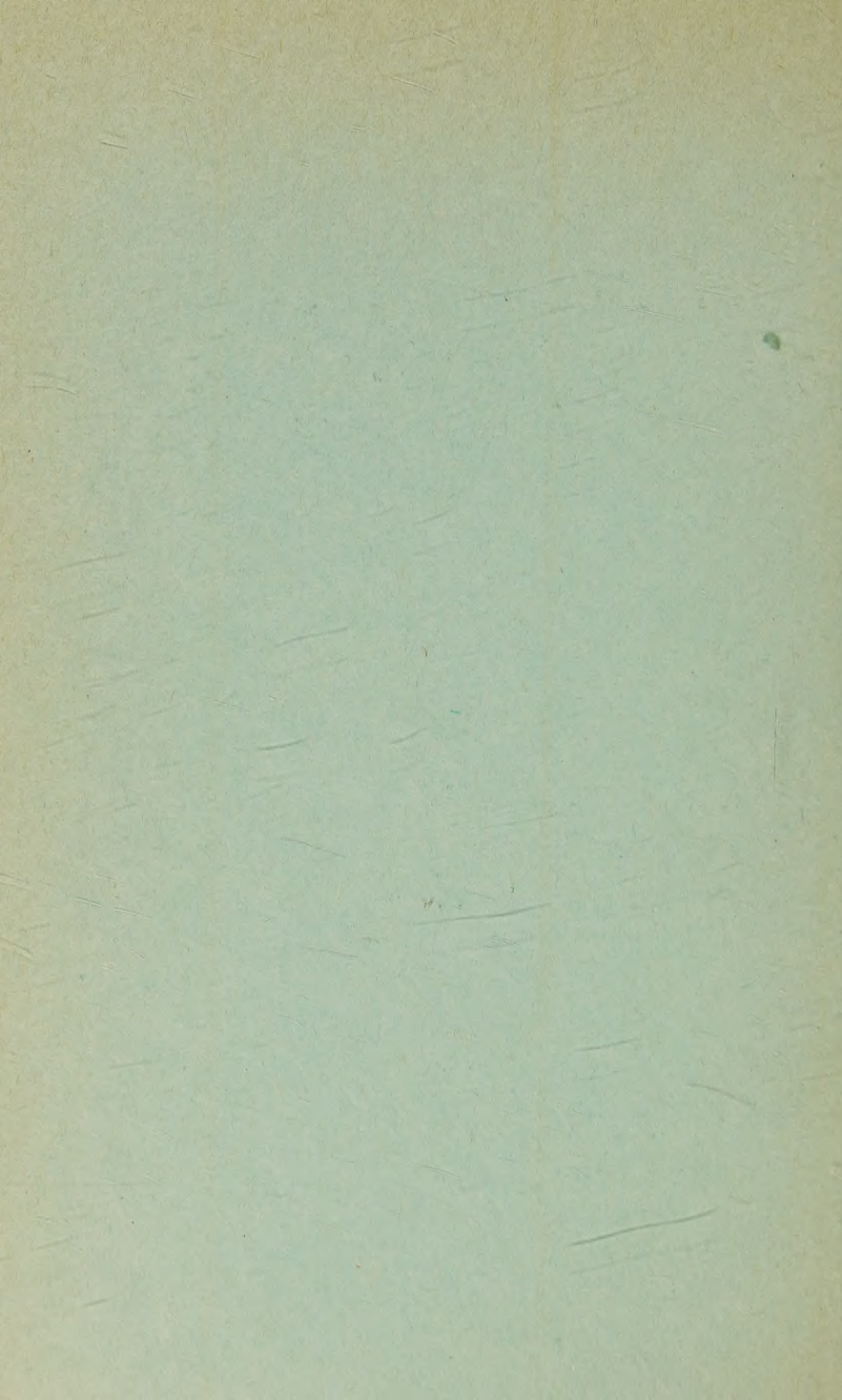


PHARMAKODYNAMIK DER NARKOSEEINLEITUNG
BEITRAG ZUR AUSWERTUNG POLYGRAPHISCHER REGISTRIERMETHODEN
AM BEISPIEL DES THIOPENTAL

Klaus Mann

München

1971



Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.Fritz Holle

PHARMAKODYNAMIK DER NARKOSEEINLEITUNG
BEITRAG ZUR AUSWERTUNG POLYGRAPHISCHER REGISTRIERMETHODEN
AM BEISPIEL DES THIOPENTAL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Mann

aus

Pöcking

München 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. A. Doenicke

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 26. 10. 1971

Meiner Mutter gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I.	EINLEITUNG	8
II.	PROBLEM	9
III.	METHODE	10
	1. Versuchspersonen	10
	2. Versuchsvorbereitung	10
	3. Registrierte Größen	13
	a) EEG	13
	b) EISA	13
	c) Schädelrheogramm	13
	d) EKG	13
	e) Pneumotachogramm	13
	f) Mechanogramm	13
	g) Blutdruck	13
	4. Versuchsanordnung	13
	a) EEG-Ableitung	14
	b) EISA-Verfahren	14
	c) Direktrheograph	14
	d) EKG	16
	e) Pneumotachogramm	16
	f) Mechanogramm	16
	g) Blutdruckmessung	16
	5. Eichung der Geräte	17
	a) Einstellung des Elektroenzephalographen	17
	b) Einstellung des EEG-Intervall-Spektrum-Analysators	17
	c) Einstellung des automatischen Blutdruckmeßgerätes	18
	6. Versuchsdurchführung	18
	7. Auswertung	18
	a) EEG	18
	b) EISA-Gramme	20
	c) Pulsfrequenz	20
	d) Atemfrequenz	20
	e) Mechanogramm	21
	f) Blutdruck	21

8. Statistische Auswertung	21
IV. ERGEBNISSE	23
1. Atropinwirkung	23
2. EEG-Veränderungen in Thiopental-Narkose	23
3. Narkosephasen	27
a) Latenzzeit	27
b) Phase des primären Wirkungseintritts	27
c) Zeit der maximalen Wirkung	28
d) Anflutzeit	28
e) Abflutzeit	28
f) Sekundäre Wirkungszeit	28
g) Narkosezeit	28
4. Korrelationsanalyse und Regressionsbetrachtungen zur Prüfung stochastischer Abhängigkeiten der gemessenen Parameter	30
a) Beziehung zwischen Dosis, Körpergewicht und Körperoberfläche	30
b) Latenzzeit	34
c) Tiefschlafzeit	34
d) Anflutzeit	34
e) statistisch nicht gesicherte Beziehungen	38
5. Genauigkeit der Versuchsdurchführung und Beurteilung von Ausreißern	38
6. EEG-Intervall-Spektrum-Analyse (EISA-Verfahren)	40
Beispiel 1: Beschreibung der Veränderungen des Frequenzspektrums	40
Beispiel 2: Interpretation des Frequenzverhaltens anhand der visuell ermittelten Schlaftiefenkurve	42
Beispiel 3: EISA-Gramm eines Ausreißers	44
a) Auswertungsverfahren der EISA-Gramme	46
b) Genauigkeit der automatischen Intervallanalyse zur Beurteilung	48
aa) des Narkoseendes	48
bb) der Anflutzeit	48

7. Neurologische Untersuchung	52
8. Atemfrequenz	52
9. Pulsfrequenz	54
10. Vergleich der Thiopentalwirkung auf EEG, Atemfrequenz und Pulsfrequenz	57
a) Latenzzeit	57
b) Primärer Wirkungseintritt	57
c) Zeit der maximalen Wirkung	60
d) Phase der primären Wirkungsmin- derung	60
e) Wirkungszeit	60
11. Mittelwerte des Blutdrucks	60
a) Systolischer Blutdruck	62
b) Diastolischer Blutdruck	62
c) Blutdruckamplitude	62
12. Extremwerte des Blutdrucks	62
a) Systolischer Blutdruck	63
b) Diastolischer Blutdruck	63
c) Blutdruckamplitude	63
13. Schädelrheographie	63
a) Meßmethode	63
b) Auswertungsverfahren	65
aa) Seitendifferenzen	65
bb) Artefakte	65
cc) Amplitudenhöhe	65
dd) Kurvenform	65
14. Mechanogramm	68
15. Zusätzliche Befunde vor, während und nach Thiopentalnarkose	68
16. Schilderung der Narkose durch die Versuchspersonen	68
17. Schilderung des Befindens in den fol- genden 24 Stunden durch die Vp's	68
V. DISKUSSION	73
1. Kritik an der Methode	73
2. Einschlafdynamik und Mechanismus der Thiopentalwirkung	73
3. Dosierung von Thiopental	74

4. Narkosezeit und postnarkotische Phase	78
5. Kritischer Vergleich visueller und automatischer Schlaftiefenbestimmungen in Thiopentalnarkose	78
6. Wirkung von Thiopental auf die Atmung	80
7. Thiopentalwirkung auf das Herz - Kreislaufsystem	82
8. Schädelrheographie und cerebrale Hämodynamik	82
a) Einflußgrößen für Amplitude und Kurvenform des Schädelrheogramms	85
aa) Pulsierende Strömung	85
bb) Herzfrequenz	85
cc) Schlagvolumen und Flußrate	85
dd) Perfusionsdruck	86
ee) Spannungszustand der Gefäße	86
b) Einfluß von Kreislaufveränderungen in Thiopentalnarkose auf das Schädelrheogramm	86
aa) Pulsierende Strömung	86
bb) Herzfrequenz	86
cc) Schlagvolumen und cerebraler Blutfluß	87
dd) Blutdruck	87
ee) Spannungszustand der Gefäße	87
VI. ZUSAMMENFASSUNG	89
VII. ANHANG	91
VIII. LITERATUR	94

I. Einleitung

Thiopental gehört zu den am gründlichsten untersuchten Narkotika. (Dundee et al. (18,19)) Es gilt heute als Standardpräparat für vergleichende Untersuchungen neuer Pharmaka (Dundee (17)). Derartige pharmakologische Prüfungen müssen jedoch unter vergleichbaren Bedingungen, Methoden und Auswertungsverfahren erfolgen. Hier wurde der Versuch unternommen an einem bewährten Präparat verfeinerte Auswertungsverfahren polygraphischer Registriermethoden zu entwickeln, um die methodische Genauigkeit für Vergleichsuntersuchungen zu steigern.

II. P r o b l e m

Viele Untersuchungen über Thiopental wurden unter Bedingungen und Voraussetzungen durchgeführt, die zwar gute Ergebnisse hinsichtlich der Beantwortung von Einzelfragen erwarten ließen, die aber im Gegensatz zur praktischen Durchführung der Narkoseeinleitung mit Thiopental stehen.

Der praktisch tätige Anästhesist versucht den Verhältnissen jedes einzelnen Patienten entsprechend die Narkoseeinleitung durchzuführen. Dazu gehört es vor allem die individuell richtige Einschlafdosierung zu applizieren. Dies schließt die Applikation einer vorher festgelegten Dosis aus, wie es bei vielen Experimenten mit Thiopental durchgeführt wird, und zwingt zur Dosierung nach Wirkung. Da diese Untersuchung auf eine möglichst praxisnahe Versuchsdurchführung abzielt, wird streng nach Wirkung dosiert. Damit soll gewährleistet werden, daß experimentelle Befunde mit den klinischen Befunden am Patienten vergleichbar werden. Dazu wird eine empfindliche polygraphische Registriermethode zur Überwachung der Körperfunktionen eingesetzt wie sie dem praktisch tätigen Anästhesisten nicht zur Verfügung steht.

Durch den gleichzeitigen Einsatz der EEG-Intervall-Spektralanalyse (EISA) neben dem auf sechs Kanälen registrierten EEG soll ein kritischer Vergleich beider Methoden hinsichtlich der Aussagekraft in der Bestimmung der Schlafentiefe und eine nähere Charakterisierung der Schlafdynamik in Thiopentalnarkose erreicht werden.

In größeren Versuchsserien, Aussagen über Veränderungen der cerebralen Hämodynamik in Narkose zu machen, erscheint problematisch. Die Stickoxydulmethode nach Kety und Schmidt ist kein einfaches Verfahren, erfordert mehrere Minuten und gestattet keine kontinuierlichen Verlaufskontrollen. Für die kontinuierliche Beobachtung der cerebralen Hämodynamik bietet sich die Schädelrheographie an. Sie belästigt die Versuchspersonen in keiner Weise. Durch die polygraphische Aufzeichnung ergeben sich zusätzlich Überlegungen über mögliche Einflüsse der registrierten Größen auf die cerebrale Hämodynamik in Narkose.

III. Methode

Die Versuche wurden jeweils um 7.30 Uhr in einem ruhigen, hellen Raum durchgeführt.

1. Versuchspersonen

Die Untersuchungen gründen sich auf die polygraphischen Aufzeichnungen und Analysen der Narkoseverläufe von 15 freiwilligen Studenten nach einmaliger intravenöser Applikation von Thiopental. Die Versuchspersonen waren gesund und nüchtern. Vier Versuchspersonen waren Raucher, hatten aber 10 Stunden lang vor Versuchsbeginn nicht geraucht. Die Studenten hatten ein Alter von 21 bis 34 Jahren, eine Körpergröße von 170 cm bis 187 cm, ein Gewicht von 60 kg bis 90 kg und eine Körperoberfläche von 171 cm^2 bis 212 cm^2 . Sämtliche Daten, sowie Dosierung, Injektionszeit und Injektionsgeschwindigkeit sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

2. Versuchsvorbereitungen

Zuerst wurden 8 EEG-Elektroden zur Ableitung des Elektroenzephalogramms, 5 EEG-Elektroden und eine Spezialelektrode zur Ableitung des Schädelrheogramms in unten beschriebener Weise unter einer Haube fixiert. Im Sitzen wurde ein Magenschlauch gelegt. Anschließend legten sich die Versuchspersonen auf ein gepolstertes Liegebett mit Kopfteil. Die Beine wurden in den Kniekehlen und Fersen unterstützt, sodaß eine entspannte Haltung gewährleistet war. Alle Elektroden lagen frei. Nachdem die routinemäßigen Vorbereitungen zur Narkoseeinleitung durchgeführt waren, legte der den Versuch leitende Arzt in den linken und rechten Unterarm je eine verschließbare Dauerkanüle. Die Blutdruckmanschette, ein Quetschkondensator, ein Philip's Erschütterungsmesser und die EKG-Ableitung I wurden angebracht. Das unmittelbar am Kopfende des Liegebetts aufgestellte Stativ mit Stativkopf ermöglichte kurze Zuleitungsdrähte für EEG- und Schädelrheogramableitungen.

Tabelle 1

Versuchspersonen

Nr.	Signatur	Alter	KL	KG	KO	Dosis	Inj.-Zeit	Inj.-Geschw.	R
		(Jhr.)	(cm)	(kg)	(cm ²)	(mg)	(sek)	(mg/sek)	
1	MÜ Chr	26	173	71	184	350	20	8,8	-
2	MA He	24	180	83	200	300	20	15,0	+
3	HE Al	23	184	73	194	425	30	14,2	-
4	MA Kl	23	173	60	171	300	35	8,6	-
5	HU Tu	26	176	74	189	375	35	10,7	-
6	LI Ja	23	187	91	212	500	18	27,8	-
7	FL Ge	21	187	65	186	350	20	17,5	-
8	KC Kl	21	186	72	195	400	20	20,0	+
9	BE Ro	26	186	75	197	400	35	11,4	-
10	PE Je	30	170	66	175	375	20	18,8	-
11	AD Di	23	181	66	188	360	30	12,0	-
12	LE No	30	176	72	186	400	30	13,3	-
13	TÜ Ha	34	187	90	212	500	30	16,7	-
14	HE Wi	24	184	70	190	410	30	13,7	+
15	GI Ga	24	175	68	181	475	35	13,6	+
$\bar{x}$		25,2	180,3	70,4	184	395	28,5	14,8	

Zeichenerklärung: KL Körperlänge
 KG Körpergewicht
 KO Körperoberfläche
 $\bar{x}$ Mittelwert
 R Raucher

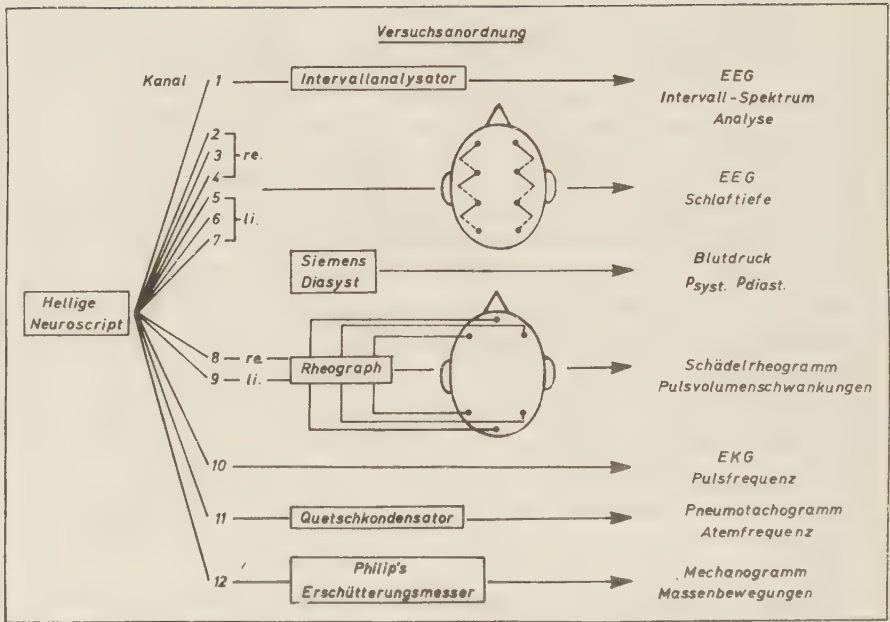


Abb. 1 Übersicht der registrierten Parameter

3. Registrierte Größen

Bei den 15 untersuchten Versuchspersonen wurden folgende Größen gleichzeitig erfaßt (Abb. 1).

- a) EEG: zur visuellen Beurteilung der Schlaftiefen
- b) EEG-Intervall-Spektrum-Analyse (EISA): zur automatischen Schlaftiefenbestimmung in Narkose
- c) Schädelrheogramm: zur Erfassung der Pulsvolumenschwankungen
- d) EKG: zur Erfassung der Pulsfrequenz
- e) Pneumotachogramm: zur Erfassung der Atemfrequenz
- f) Mechanogramm: zur Erfassung der Massenbewegungen und Myokloni
- g) Blutdruck
- h) Magensaftuntersuchungen mit Werten in der Ausgangslage, in der 3. 6. 10. 30. und 60. Minute: zur Ermittlung des Volumens, des pH und der Histaminfreisetzung
- i) Blutuntersuchungen zu den selben Zeiten: zur Ermittlung der Aktivität der Cholinesterase

Diese Arbeit beschränkt sich auf Punkt a - g.

4. Versuchsanordnung

Zur polygraphischen Aufzeichnung der genannten Größen diente ein Neuroscript Ee - 97/12 der Firma Hellige mit 12 Registrierkanälen. 6 Kanäle dienten zur Ableitung des EEG's, 2 Kanäle zur Registrierung des Schädelrheogramms und je 1 Kanal zur Erfassung von EISA-Gramm, EKG, Pneumotachogramm und Mechanogramm. Die Registriergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec. Der Blutdruck wurde gesondert registriert und zum gegebenen Zeitpunkt, ebenso wie wichtige Ereignisse, in die EEG-Kurve eingetragen.

Im einzelnen wurden folgende Geräte und Ableitungen verwendet:

- a) Die EEG-Ableitung erfolgte in bipolaren, paramedianen Längsreihen nach Jung.
- b) Das Signal eines Kanals wurde vorverstärkt und auf den von J. F. Tönnies entwickelten EEG-Analysator übertragen (Tönnies (69)).
- c) Zur Registrierung des Schädelrheogramms fand der im Max Plank-Institut für Biochemie in München von G. Ruhenstroth-Bauer und J. Gutmann entwickelte Direktrheograph Verwendung (Gutmann (36)).
 Die Stromzufuhr erfolgte über eine 4 cm lange und 2 cm breite mediane Stirnelektrode und eine an der protuberantia occipitalis externa fixierte EEG-Elektrode. Links und rechts war je eine EEG-Elektrode am Schnittpunkt der oberen Horizontalen (linea horizontalis supraorbitalis) mit der vorderen Vertikalen (linea verticalis zygomatica) und je eine EEG-Elektrode am Schnittpunkt der oberen Horizontalen mit der hinteren Vertikalen (linea verticalis retromastoidea) angebracht. Der Abstand eines unilateralen Elektrodenpaares betrug ca. 12 cm. Der Rheograph wurde über eine freie Erdbuchse am Netzeingang des Neuroscript geerdet. Auf diese Weise wurde Schleifenbildung vermieden und die Geräte hatten einen gemeinsamen Bezugspunkt. Die Widerstände der beiden Schädelhälften wurden abgeglichen.

Arbeitsweise des Direktrheographen

Der Direktrheograph unterscheidet sich in seiner Arbeitsweise von dem von Polzer und Schuhfried (37) verwendeten Gerät vor allem darin, daß nicht mit Wheatstone'schen Meßbrücken abgeglichen wird. Stattdessen schickt ein Rechteckgenerator mit einer Frequenz von ca. 30 kHz einen eingepprägten Wechselstrom durch die Meßstrecke, d.h. dieser Wechselstrom ist vom Übergangswiderstand zwischen Elektroden und Haut nahezu unabhängig. Die von den inneren Elektroden abgegriffene Wechsel-

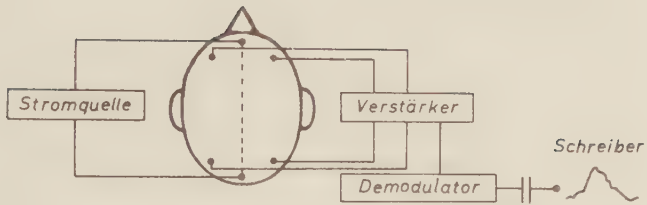


Abb. 2 Blockschema der rheographischen
Direktmessung (nach Gutmann)

spannung wird im nachfolgenden Hochfrequenzverstärker, der eine hohe Eingangsimpedanz besitzt, verstärkt und dann gleichgerichtet. Nach der Gleichrichtung erhält man eine Spannung, die aus zwei Anteilen besteht, nämlich einem Gleichspannungsanteil, der dem Grundwiderstand der Meßstrecke entspricht und einem Wechselspannungsanteil, der Pulskurve. Für die Aufzeichnung der Pulskurve wird die Spannung über Kondensatoren ausgekoppelt und einem Schnellschreiber zugeführt. (Abb. 2) (Gutmann (37)).

Da die Übergangswiderstände zwischen Elektroden und Haut bei dieser Meßmethode keine Rolle spielen, ist die Elektrodenform unkritisch. Es genügt daher für reproduzierbare Ergebnisse, wenn man die Anlegestellen der Elektroden und den Abstand der Spannungselektroden angibt (Gutmann (36)).

- d) Die Standardableitung I des EKG wurde mit zwei an den Handgelenken fixierten Metallelektroden abgeleitet und einem Kanal des Neuroscript zugeführt.
- e) Die Atemexkursionen des Brustkorbs wurden durch einen mit einem unelastischen Band auf dem processus xiphoideus befestigten Quetschkondensator abgenommen und als Pneumotachogramm auf dem Neuroscript aufgezeichnet.
- f) Ein Philips' Erschütterungsmesser, der Kontakt zum linken Unterschenkel der Versuchsperson hatte, übertrug die aufgenommenen Vibrationen als Mechanogramm auf das Registriersystem des Neuroscript.
- g) Der systolische und diastolische Blutdruck wurde mit dem automatischen Blutdruckmeßgerät "Diasyst" der Firma Siemens AG in kurzen Zeitabständen gemessen. (Siemens (64)). Das Mikrophon wurde am rechten Arm 3 Finger oberhalb der Armbeuge über der Trennfuge vom musculus biceps und musculus triceps brachii und darüber die Manschette befestigt.

5. Eichung der Geräte

Die Geräte wurden in betriebswarmem Zustand geeicht.

a) Einstellung des Elektroenzephalographen

Zur Eichung der Verstärker wurden über die Calibrier-einheit 50 μV Eichspannungsstöße auf die Verstärker gegeben. Mit Hilfe der Regler für die kontinuierliche Verstärkungsregelung wurden mit diesen Spannungsstößen sämtliche Verstärker auf gleiche Ausschlagshöhe und damit gleiche Empfindlichkeit eingestellt. Sie betrug 6 mm. (Hellige (40)).

Diese Verstärkung wurde für die das EEG registrierenden Kanäle beibehalten. Die Empfindlichkeit des ersten Kanals wurde auf das Vierfache (max. 1000 μV) erhöht, um dem EEG-Analysator eine höhere Eingangsspannung zuzuführen (Lösel (49)). Die Empfindlichkeit von Kanal 8 und 9 wurde so eingestellt, daß der Eichwiderstand des Direktreographen von 20 $\mu\Omega$ auf dem Papier eine Zeigerablenkung von 10 mm bewirkte. Die Empfindlichkeit der Kanäle 10 bis 12, die die Signale für das EKG, das Pneumotachogramm und das Mechanogramm übertrugen, wurden so eingestellt, daß die registrierten Größen gut auswertbar waren.

Mit Hilfe der Frequenzblende wurde eine obere Grenzfrequenz $f_{-3\text{dB}}$ von 70 Hz gewählt. Die Zeitkonstante, die die untere Frequenz angibt, betrug, mit Ausnahme des EKG-Kanals, 0,3 sec. Die Zeitkonstante des EKG-Kanals betrug 1,5 sec. Damit war auch die Empfindlichkeit automatisch auf EKG-Empfindlichkeit verringert (Hellige (40)).

b) Einstellung des EEG-Intervall-Spektrum-Analysators

Es wurde maximale Signalverstärkung und der niedrigst mögliche Auslöseschwellenwert für die Triggerung der Intervallzeitmessung gewählt. Über die Arbeitsweise des Analysators berichteten Tönnies (69,70,71) und Lösel (49).

c) Einstellung des automatischen Blutdruckmeßgerätes

Nachdem die Ansprechschwelle der Versuchspersonen mit Hilfe der Anzeigenröhre, die im Takt der Korotkoff-Geräusche aufleuchtet, eingestellt war, wurde die Richtigkeit der automatisch gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte von zwei Fachleuten auf ihre Richtigkeit überprüft.

6. Versuchsdurchführung

Vor Beginn der Ableitung hatte jede Versuchsperson ausreichend Zeit, sich von den unangenehmen vorbereitenden Manipulationen zu erholen. Die meisten Versuchspersonen lagen entspannt auf dem Liegebett. Die Ableitung begann im Durchschnitt 9 Minuten vor der Injektion von Thiopental. 4 Minuten vor der Injektion spritzte der leitende Arzt jeder Versuchsperson 0,5 mg Atropin intravenös. 3 Minuten später wurde Magensekret und Blut zur Bestimmung der Ausgangswerte abgenommen.

Zum Zeitpunkt Null begann die Injektion einer 2,5 %igen Thiopental-Natrium Lösung. Die Injektion wurde so lange in die liegende Kanüle des rechten Arms kontinuierlich fortgesetzt, bis die ersten EEG-Veränderungen auf dem laufenden Registrierpapier zu beobachten waren.

7. Auswertung

a) Elektroenzephalogramm

Die visuelle Beurteilung der Schlafstadien erfolgte bis zur ersten Minute in Abständen von 2 sec. Damit war eine genaue zeitliche Abgrenzung der Schlafstadien bei der Narkoseeinleitung gewährleistet. Anschließend wurden die Intervalle auf 20 sec und ab der 24. Minute auf 40 sec vergrößert.

Die Schlafstadien wurden nach den in Abb. 3 genannten Kennzeichen nach einer modifizierten Einteilung von Loomis festgelegt. Die Befunde wurden anschließend für jede Versuchsperson graphisch dargestellt.

STADIENBEZEICHNUNG					EEG-MUSTER		
Dement/K	Loomis	Gibbs	VERHALTEN	A ₀	Roth	FOHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffekt
I	A	very slight sleep	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffekt Lidschlußeffekt verringert oder paradox
	B		Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂		2a 2b 2c	flache δ δ klein, δ mittelhoch α mittelhoch, δ mittelhoch
II	C	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe δ + α , 30 % d. Zeit hohe δ , 50 % d. Zeit langs. δ , fast kont.	K-Komplexe
III	D	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
IV	E	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ , hoch kontinuierlich	keine
V I _{REM}		early morning sleep	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 3 Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien (aus Kugler (46))

Für die Zeit von 0 - 4 min wurde eine Mittelwertskurve der Schlafstadien erstellt, in der alle erreichten Schlafstadien von 13 Vp's in ihrem zeitlichen Verlauf sichtbar gemacht sind. Eine weitere Mittelwertskurve zeigt die mittleren Schlafstadien der Vp's während des ganzen Versuchs. Anhand dieser Werte war eine zeitliche Abgrenzung bestimmter Narkosephasen möglich.

b) EISA-Gramme

Die EISA-Gramme wurden auf Veränderungen des Frequenzspektrums in Thiopentalnarkose hin untersucht, und mit den visuell ermittelten Schlafstadienkurven, in Beziehung gesetzt. Es wurde versucht typische, immer wiederkehrende Frequenzmuster bestimmten Narkosephasen zuzuordnen, und so die Möglichkeit zu schaffen beispielsweise das Ende des Tiefschlafs und das Ende der Narkose alleine anhand der EISA-Gramme zu ermitteln. Beide Auswertungsverfahren wurden auf ihre Genauigkeit hin geprüft und verglichen.

c) Pulsfrequenz

Zur Erfassung der Pulsfrequenz wurde die Summe der Herzaktionen in der Minute ausgezählt und graphisch dargestellt. Außerdem wurde eine Mittelwertskurve der Pulsfrequenz aller Vp's für die Versuchszeit gezeichnet. Die größte Frequenzsteigerung jeder Vp wurde tabellarisch festgehalten.

d) Atemfrequenz

Anhand des Pneumotachogramms wurden die Atemzüge pro Minute gezählt und gegen die Zeitachse bildlich dargestellt. Für die ersten 3 Minuten nach Thiopental wurde zusätzlich die mittlere Atemfrequenz von 13 Vp's in 20 sec Intervallen graphisch dargestellt. Die Dauer der Apnoe wurde gesondert bestimmt. Sie geht aus den Mittelwerten der Atemfrequenz nicht hervor.

e) Mechanogramm

Die registrierten Mikrovibrationen wurden in 40 sec Intervall geschätzt, wobei einem Signal über den ganzen Zeitabschnitt die Indexzahl 10 zugeordnet wurde.

f) Blutdruck

Systolischer, diastolischer Blutdruck und Blutdruckamplitude jeder Vp wurden graphisch dargestellt. Sämtliche Blutwerte der Vp's wurden in 5 Minuten Intervallen zusammengefaßt und deren Mittelwerte als Säulendiagramme dokumentiert. Die Extremabweichungen des Blutdrucks jeder Vp wurden zum Vergleich als Abweichungen vom Mittelwert der Ausgangslage abgebildet.

8. Statistische Auswertung

Für die zahlenmäßige Erfassung der Veränderungen von EEG, Pulsfrequenz und Atemfrequenz innerhalb bestimmter, anhand der EEG-Veränderungen festgelegter, Narkosephasen wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Mittelwert und Standardabweichung des Blutdrucks wurden in 5 Minuten Intervallen bestimmt.

Mittelwertsbestimmungen wurden aber grundsätzlich nur dann durchgeführt, wenn sich aufgrund des Wilcoxontests die Stichprobe als symmetrisch erwies.

Die sich aus den Versuchen ergebenden Daten (vergleiche Korrelationsmatrix im Anhang) wurden auf ihre stochastische Abhängigkeit untereinander geprüft. Dazu wurde aus den Wertepaaren xy der Pearson-Bravais'sche Korrelationskoeffizient bestimmt. Da nicht in allen Fällen die beiden Größen von einander unabhängig waren, wurde die Korrelationsrechnung durch eine Regressionsbetrachtung ergänzt und graphisch dokumentiert. Durch die nach dem Gauß'schen Prinzip der kleinsten Quadrate bestimmten Regressionsgeraden wurde die Beziehung zwischen Einflußgröße und Zielgröße in eine funktionale Beziehung zwischen x und y

rechnerisch überführt, die es gestattet aus vorgegebenen bzw. zu beliebigen Werten der unabhängigen Einflußgröße die jeweils abhängige Zielgröße zu schätzen.

Für die Vorhersage von y aus x wurden die beiden Koeffizienten a_{yx} und b_{yx} bestimmt.

Für die Annahme einer unabhängigen Variablen y und einer abhängigen Variablen x wurden die beiden Koeffizienten a_{xy} und b_{xy} der linearen Regressionsfunktion bestimmt.

Regressionsgleichungen:

$$y = a_{yx} + b_{yx} \cdot x$$

$$x = a_{xy} + b_{xy} \cdot y$$

Der Winkel, der die beiden Regressionslinien einschließt, kann dabei als Maß für den absoluten Wert der Korrelationskoeffizienten aufgefaßt werden. Da außerdem der Korrelationskoeffizient das geometrische Mittel der beiden Regressionskoeffizienten b_{yx} und b_{xy} ist

($r = \sqrt{b_{yx} \cdot b_{xy}}$), schien es gerechtfertigt nur einige Beziehungen graphisch zu dokumentieren und die anderen stochastischen Abhängigkeiten der Übersichtlichkeit wegen als Korrelationskoeffizienten in einer Korrelationsmatrix festzuhalten. Für die Interpretation der Korrelationen wurde eine Zufallswahrscheinlichkeit von $p = 0,1$ zugrunde gelegt. Korrelationen, die diese Bedingung erfüllen, sind in der Matrix einfach unterstrichen. Korrelationen mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ sind doppelt unterstrichen.

Der Vergleich zwischen automatischer und visueller Schlaf-tiefenbestimmung wurde statistisch überprüft. Dazu wurden der Korrelationskoeffizient und die Regressionsgeraden ermittelt. Zusätzlich ist der Standardfehler der Voraussage $s_{y.x}$ angegeben, der ein Maß für die Fehler ist, die man bei der Schätzung oder Voraussage von y aus einem gegebenen x macht. (Fa. Geigy (10), Sachs (58), Haseloff (39)).

IV. E r g e b n i s s e

1. Wirkung von Atropin

Durchschnittlich 4 Minuten vor Thiopental wurden 0,5 mg Atropin gespritzt. Danach traten kurzzeitige Veränderungen der Puls- und Atemfrequenz auf, die aber die Ausgangslage nicht merklich beeinflussten (vergleiche Tab.2)

Da die Vp's vor der Narkose ca. 10 Minuten lang entspannt auf dem Ruhebett lagen, stellte sich unabhängig von Atropin bei den meisten eine gleichmäßige und ruhige Atemtätigkeit ein.

2. EEG-Veränderungen in Thiopentalnarkose

Nach der Injektion von Thiopental kam es im Anschluß an eine kurze, im Mittel 25 sec dauernde Latenzzeit zu charakteristischen Veränderungen im EEG. Der Wirkungseintritt war durch das kurzzeitige Eintreten von Einschlafstadien gekennzeichnet, die durchschnittlich nach 38 sec von tiefen Schlafstadien abgelöst wurden. Abb. 4 zeigt die für die Narkoseeinleitung mit Thiopental typischen EEG-Veränderungen in Verbindung mit den anderen gleichzeitig abgeleiteten Parametern. Die Vp's befanden sich durchschnittlich 46 sec im tiefsten Schlafstadium. 3 Vp's erreichten das D₂ Stadium, alle übrigen E. Die graphische Darstellung der registrierten Größen zeigt am Beispiel von Vp 4 den weiteren Verlauf der Narkose (Abb. 5). Nach 10 min erreicht das EEG das Ausgangsverhalten. Damit scheint zunächst die Wirkung von Thiopental auf das EEG beendet zu sein. Nach ca. 48 min sind jedoch erneut Schlafstadien zu beobachten, die in Form von Nachschlafstadien eine Phase sekundärer Wirkung zeigen.

Die Kurve der mittleren Schlaftiefe von 13 Vp's zeigt ebenfalls das langsame Ausklingen der Schlafstadien und das Auftreten von Nachschlafstadien noch vor Ablauf einer Stunde (Abb. 6).

Zur genauen Beurteilung der Einschlafdynamik wurde in der ersten Minute nach der Injektion die mittlere Schlaftiefe

Tabelle 2

Wirkung von Atropin bei
15 Versuchspersonen

	Pulsfrequenz	Atemfrequenz
indifferent	7	11
$f \uparrow$	5	1
$f \downarrow$	3	3

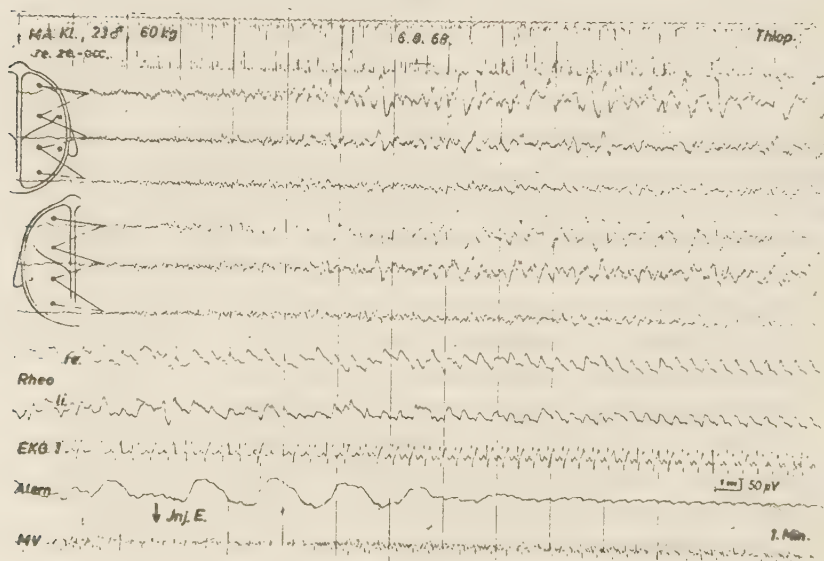


Abb. 4 Polygraphische Aufzeichnung von EISA-Gravimetry-Signal, EEG, Schädelrheogramm, EKG, Pneumotachogramm und Mechanogramm vor und nach intravenöser Thiopentalgabe. Einschlafstadien mit α -Diffusion, zunehmender δ -Aktivität und anschließender langsamer, unregelmäßig hoher, kontinuierlicher δ -Tätigkeit. Das EKG zeigt die Pulsfrequenzsteigerung und das Pneumotachogramm den Beginn der Apnoe.

Vp4 MA. Kl. 23f 60 kg 173 cm

Loomis

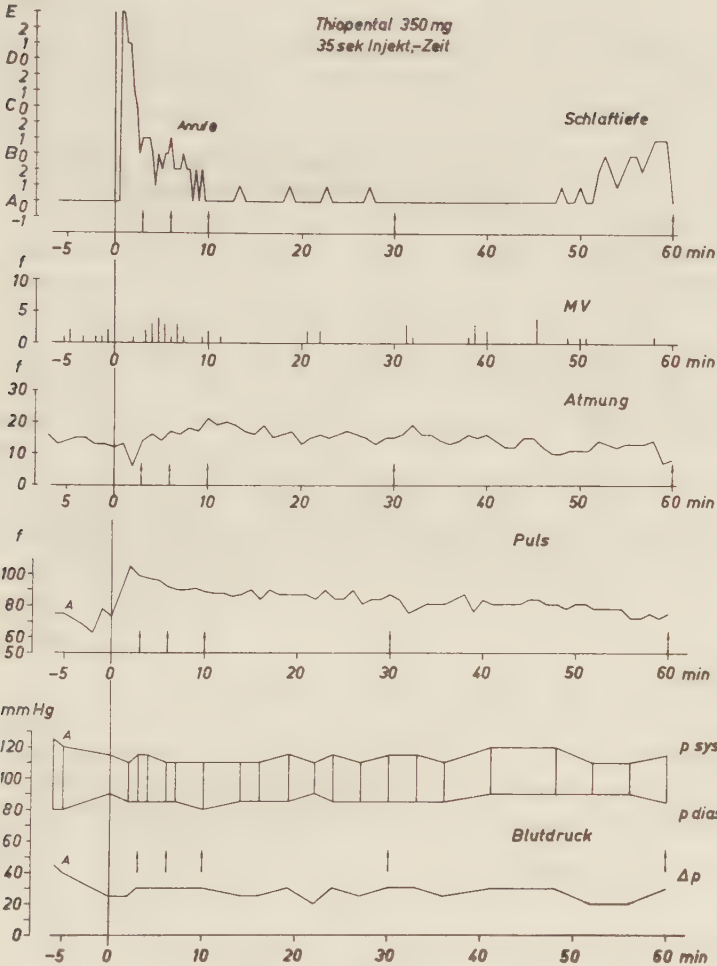


Abb. 5 Zeitlicher Verlauf der polygraphisch registrierten Größen EEG, Mechanogramm, Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Mikroviolation und Blutdruck einer Versuchsperson. Die Pfeile zeigen Blutentnahmen, A den Zeitpunkt der Atropininjektion an.

Deutliche Nachschlafstadien; spontane Myokloni und häufig Massenbewegungen zur Zeit der Blutentnahmen; Atemdepression mit anschließender kurzzeitiger Atemfrequenzsteigerung; Pulsfrequenzsteigerung und anschließend kontinuierliche Frequenzabnahme; Senkung des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude.

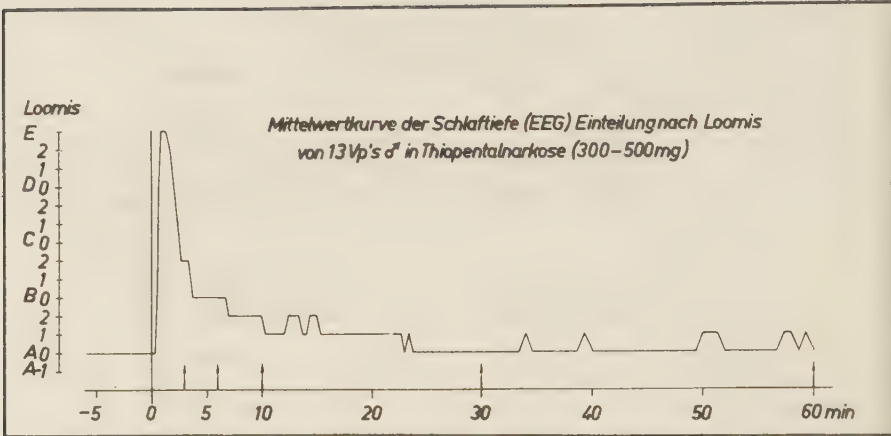


Abb. 6 Rascher Wirkungseintritt, kurze Tiefschlafzeit, langsame Rückkehr zum Wachzustand, erneute Schläfrigkeitsstadien noch vor Ablauf einer Stunde.

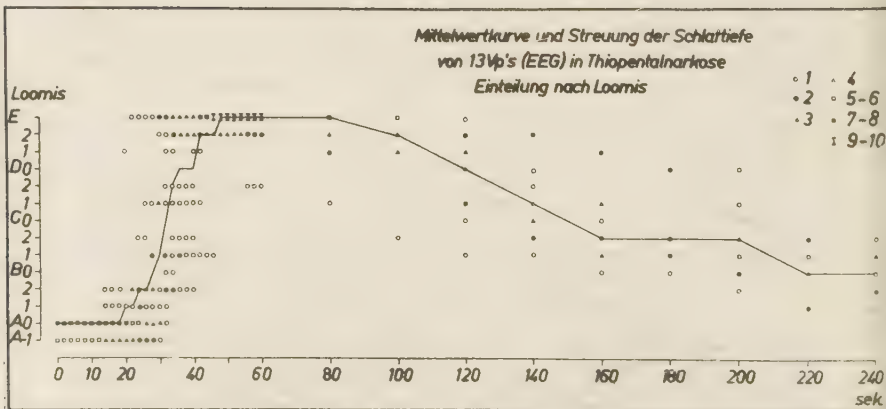


Abb. 7 Charakteristik der Einschlafdynamik nach Thiopental. Von der 20. bis 45. sek werden alle Schlafstadien durchlaufen.

von 13 Vp's im 2 sec Intervall bestimmt (Abb. 7). Dabei zeigt sich, daß zwischen der 20. und 45. Sekunde alle Schlafstadien von A_0 bis E durchlaufen werden. Innerhalb dieses Zeitraums gibt es aber starke individuelle Unterschiede. So befindet sich eine Versuchsperson nach 21 sec bereits im Stadium E, während sich eine andere nach 26 sec noch im Stadium A_0 befindet. In der Phase, in der Thiopental am stärksten auf den Organismus wirkt, befinden sich alle Vp's in tiefem Schlaf, und damit treten individuelle Verhaltensunterschiede in den Hintergrund. In dem anschließenden Zeitraum der allmählichen Wirkungsminderung werden die unterschiedlichen Verhaltensmuster der Vp's wieder deutlich. Dies läßt sich aus der erneuten breiten Streuung ablesen.

Aus technischen Gründen war eine Versuchsperson deutlich überdosiert, eine andere unterdosiert. Sie wurden daher gesondert betrachtet, und für Mittelwertsbestimmungen nicht herangezogen.

3. Narkosephasen

Zum Vergleich der Veränderungen verschiedener Parameter während der Narkose und in der postnarkotischen Phase erwies sich die Einteilung in einzelne Narkosephasen als zweckmäßig. Sie sind im Zeitwirkungsschema der Abb. 8 zusammengefaßt. Die Zeiten geben jeweils das Ende der Narkosephasen an.

a) Latenzzeit

Die Latenzzeit, die Zeit vom Injektionsbeginn bis zur ersten, durch das Narkotikum verursachten EEG-Veränderung betrug durchschnittlich 25 ± 6 sec.

b) Phase des primären Wirkungseintritts

Als Phase des primären Wirkungseintritts wurde der Zeitraum von der ersten EEG-Veränderung bis zum erstmaligen Erreichen der größten Schlaftiefe bezeichnet. Sie war durchschnittlich 38 ± 7 sec nach der Injektion beendet, und dauerte somit 13 sec.

c) Zeit der maximalen Wirkung

Die Tiefschlafzeit gibt die Zeit der größten Schlaf-tiefe an. Sie war im Durchschnitt nach 86 ± 20 sec beendet, und dauerte nur 46 sec.

d) Anflutzeit

Die Anflutzeit, die Zeit vom Injektionsbeginn bis zum Ende der Tiefschlafzeit, dauerte im Mittel 86 ± 19 sec. Da gleichzeitig keine Messungen der Thio-pentalkonzentration im Serum gemacht wurden, gibt die Anflutzeit keinen Hinweis auf die Konzentrationsver-hältnisse des Pharmakons im Gehirn. Die Bezeichnung geht lediglich von den Beobachteten Wirkungen aus.

e) Abflutzeit

Oben genanntes gilt auch für die sich anschließende Abflutzeit, an deren Anfang eine Phase der primären Wirkungsminderung steht. Sie wies eine starke zeitli-che Streuung auf und war im Mittel nach $12,8 \pm 5,6$ min beendet.

f) Sekundäre Wirkungszeit

Nach einem wachen Intervall waren bei den meisten Vp's erneut Ermüdungsstadien zu beobachten, die aber zeit-lich so unregelmäßig auftraten, daß sie zahlenmäßig nicht zu erfassen waren, und auch die Mittelwertkurve der Schlaf-tiefe kaum beeinflussten. Offensichtlich han-delt es sich dabei um eine erneute Wirkung von Thio--pental auf den Organismus.

g) Narkosezeit

Vereinbarungsgemäß ist das Ende einer für chirurgische Eingriffe ausreichenden Narkose durch das Überschreiten der Schlaf-tiefe C_0 gekennzeichnet. Legt man dieses Kriterium zugrunde, so dauerte die Narkose im Durch-schnitt 121 ± 28 sec.

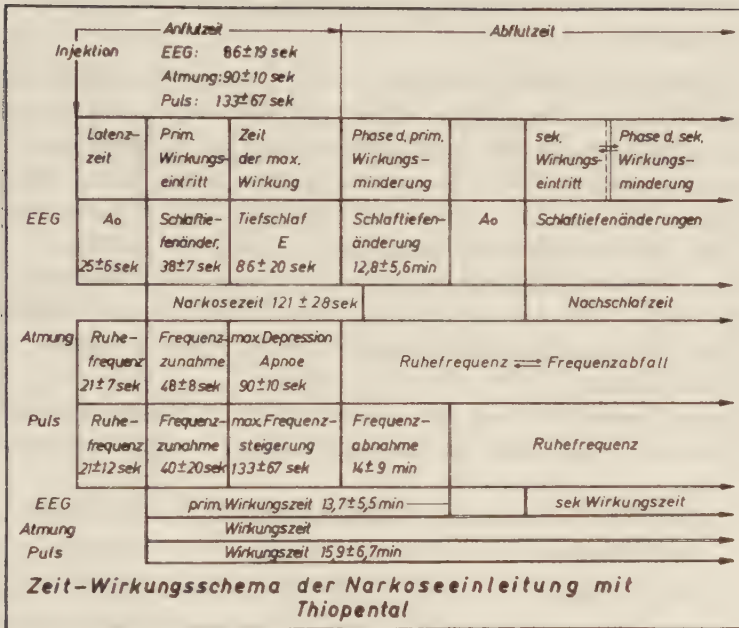


Abb. 8 Zusammenfassende Darstellung der zeitlichen Veränderungen von EEG, Atemfrequenz und Pulsfrequenz.

Die Zahlen geben jeweils den Mittelwert und die Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$) des Endzeitpunktes der Narkosephase von 13 Versuchspersonen an.

Die Dauer der Narkosephasen kann durch Differenzbildung zweier Zeitabschnitte ermittelt werden. Die Anflutzeit gibt den Zeitraum vom Injektionsbeginn bis zum Ende der Maximalwirkung an. Die primäre Wirkungszeit gibt den Zeitraum vom Beginn des primären Wirkungseintritts bis zum Ende der Phase der primären Wirkungsminderung an.

4. Korrelationsanalysen und Regressionsbetrachtungen zur Prüfung stochastischer Abhängigkeiten der gemessenen Parameter

Anhand des Narkoseschemas ergab sich zusätzlich die Möglichkeit stochastische Abhängigkeiten der erfaßten Zeitabschnitte und den gegebenen Größen wie Körperlänge (KL), Körpergewicht (KG), Körperoberfläche (KO), Dosis (mg), Dosis/KG (mg/kg), Dosis/KO (mg/cm²), Injektionszeit (sec) und Injektionsgeschwindigkeit (mg/sec) zu prüfen. Die Körperoberfläche wurde anhand des Nomogramms von Du Bois (18) aus Körperlänge und Körpergewicht bestimmt, die Injektionsgeschwindigkeit aus der Dosis und der Injektionszeit.

Eine Übersicht über die geprüften Korrelationen gibt die Korrelationsmatrix im Anhang. Tabelle 3 faßt die wichtigsten Korrelationen zusammen.

a) Beziehung zwischen Dosis, Körpergewicht und Körperoberfläche

Eine annähernd gleich hohe Korrelation besteht zwischen der Einschlafdosierung und dem KG und der Einschlafdosierung und der KO. Da es sich in beiden Fällen um von einander abhängige Größen handelt, wurde die Korrelationsrechnung durch eine Regressionsbetrachtung ergänzt.

Die Abb. 9 zeigt, daß die Dosis (y) der Gleichung

$$y = 14 - 0,15 x$$

folgt, und somit zu jedem beliebigen KG zwischen 60 kg und 90 kg die nötige Dosis errechnet werden kann. Die Berechnung des Körpergewichts aus der Dosis nach der Formel $x = 5,89 y - 32$ erscheint nicht sinnvoll. Aus dem kleinen Winkel den die beiden Regressionsgeraden einschließen, läßt sich jedoch die Höhe der Korrelation abschätzen. Im Falle von $r = 1$ kämen sie zur Deckung, im Falle $r = 0$ stünden sie aufeinander senkrecht.

Die Beziehung zwischen Dosis und KO folgt der Gleichung $\lg y = 1,82 + 0,004 x$ (Abb. 10).

Tabelle 3

Korrelationstabelle

x	y	r	p
Dosis	Körperlänge	0,61	0,05
Dosis	Körpergewicht	0,94	0,05
Dosis	Körperoberfläche	0,91	0,05
Dosis	Latenzzeit EEG	-0,51	0,10
Dosis/KO	Latenzzeit EEG	-0,57	0,05
Dosis/Zeit	Latenzzeit EEG	-0,51	0,10
Inj.-Zeit	Latenzzeit EEG	0,46	0,10
Dosis	Tiefschlafzeit	0,57	0,05
Dosis/KG	Tiefschlafzeit	0,68	0,05
Dosis/KO	Tiefschlafzeit	0,71	0,05
Dosis/Zeit	Tiefschlafzeit	0,50	0,10
Dosis/KO	Narkosezeit	0,52	0,10
Dosis	Anflutzeit	0,62	0,05
Dosis/KG	Anflutzeit	0,63	0,05
Dosis/KO	Anflutzeit	0,74	0,05

Zeichenerklärung: x,y Parameter
 r Korrelationskoeffizient
 p Zufallswahrscheinlichkeit

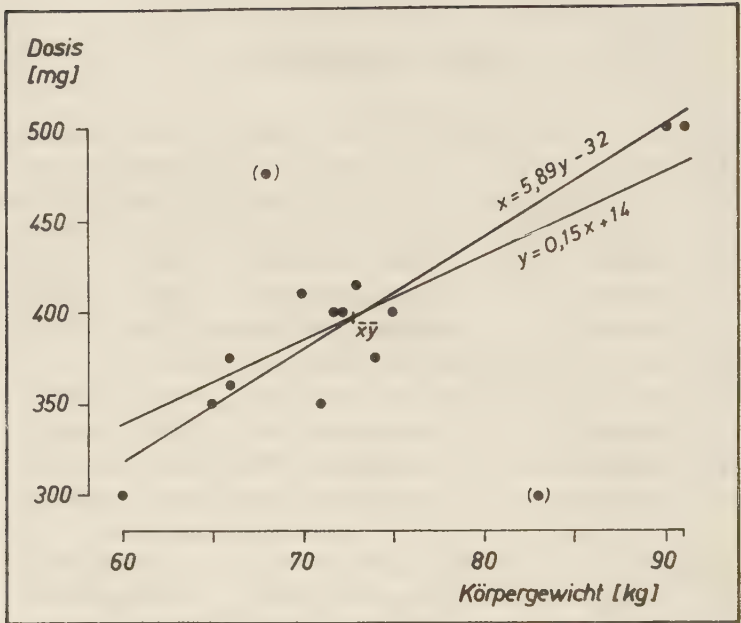


Abb. 9 Beziehung zwischen Einschlafdosierung und Körpergewicht. In Klammern die Ausreißer Vp 2 und Vp 15.

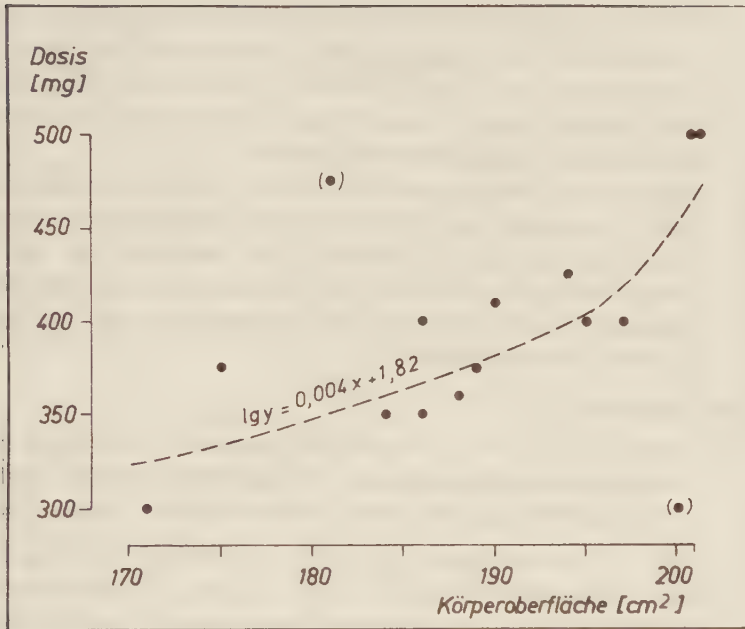


Abb. 10 Beziehung zwischen Einschlafdosierung und Körperoberfläche. In Klammern die Ausreißer Vp 2 und Vp 15.

Beide Beziehungen sind aber kaum von praktischer Bedeutung, da die Steigung der Geraden und der Kurve sehr gering ist. Damit ist der Dosierungsfehler, auch wenn man KG oder KO nicht kennt, im Verhältnis zu anderen Fehlermöglichkeiten gering.

Infolge der hohen Korrelation der Dosis mit der KO und dem KG ergeben sich auch bei der Prüfung der Abhängigkeiten zwischen der Dosis/KG, der Dosis/KO und den aufgeführten Zeitabschnitten größere Korrelationskoeffizienten als zwischen der Gesamtdosis und den genannten Narkosephasen.

b) Latenzzeit

Zwischen der Dosis/KO und der Latenzzeit ergab sich eine negative Korrelation, ebenso zwischen der Injektionsgeschwindigkeit und der Latenzzeit (vergl. Tab. 3)

Abb. 11 veranschaulicht diese Beziehung. Sie folgt der Regressionsfunktion $y = 32 - 0,63 x$. Die Verkürzung der Latenzzeit von 33 auf 13 sec war mit einer Steigerung der Injektionsgeschwindigkeit von 11 auf 24 mg/sec verbunden. Eine Verkürzung der Latenzzeit unter 13 sec ist auch bei noch höherer Injektionsgeschwindigkeit nicht möglich, da dann die Kreislaufzeit der limitierende Faktor der minimalen Latenzzeit wird.

c) Tiefschlafzeit

Abb. 12 zeigt graphisch die positive Korrelation zwischen der Injektionsgeschwindigkeit und der Dauer der Tiefschlafzeit. Die beiden Regressionsgleichungen gestatten die Voraussage der Dauer der Tiefschlafzeit aus der Injektionsgeschwindigkeit und umgekehrt.

d) Anflutzeit

Dosis und Anflutzeit zeigen eine mit 95 % Wahrscheinlichkeit gesicherte stochastische Abhängigkeit. Der Endzeitpunkt des Tiefschlafs ist damit streng Dosis abhängig. (Abb. 13)

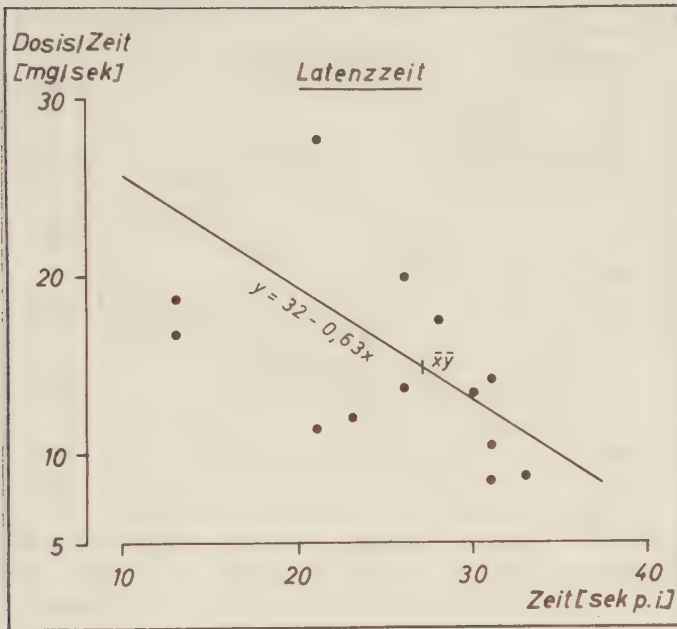


Abb. 11 Beziehung zwischen Injektionsgeschwindigkeit und Latenzzeit. Die Regressionsgerade zeigt, daß die Injektionsgeschwindigkeit von 11 auf 24 mg/sek gesteigert werden muß, um die Latenzzeit von 35 auf 13 Sekunden zu verkürzen.

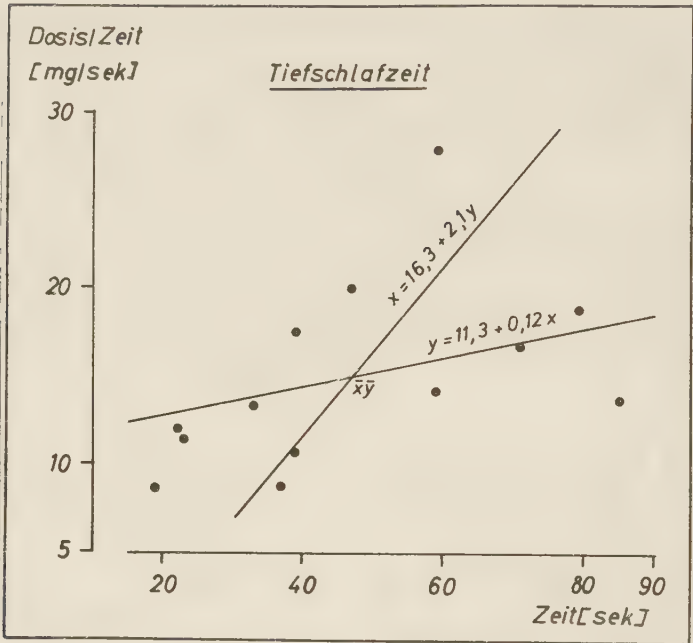


Abb. 12 Beziehung zwischen Injektionsgeschwindigkeit und Tiefschlafzeit.

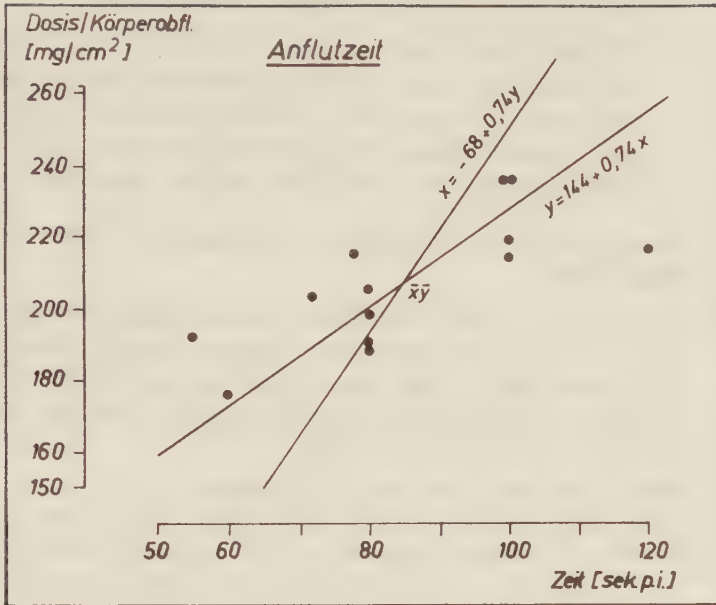


Abb. 13 Beziehung zwischen Dosis/Körperoberfläche und Anflutzeit.

e) Statistisch nicht gesicherte Beziehungen

Es ergab sich eine Beziehung zwischen der Dosis/KO und der Narkosezeit und zwischen der Injektionszeit und der Latenzzeit (vergl. Tab. 3). Diese stochastischen Abhängigkeiten konnten aber nicht mit 95 % Wahrscheinlichkeit statistisch gesichert werden.

5. Genauigkeit der Versuchsdurchführung und Beurteilung von Ausreißern

Bei 13 Vp's konnte die Versuchsbedingung, solange zu injizieren, daß die Latenzzeit im EEG und die Injektionszeit annähernd gleich sind, eingehalten werden. Die durchschnittliche Differenz von Injektionszeit und Latenzzeit betrug $1,1 \pm 4,5$ sec.

Bei 2 Vp's war dies nicht möglich.

Vp 9 verweilte von der 21.- 40. sec im Stadium A_2 , was auf dem laufenden Registrierpapier erst in der 35. sec als Schlafstadium erkannt wurde. Folglich wurde 14 sec zu lange injiziert.

Vp 15 verweilte lange in Ermüdungsstadien und leichten Schlafstadien, von der 23. - 24. sec in A_1 , von der 25. - 30. sec in A_2 , von der 31. - 34. sec in B_1 und ab der 35. sec in D_1 . Erst der Wechsel von B_1 nach D_2 wurde als Wirkungseintritt erkannt. Folglich wurde 12 sec zu lange injiziert.

In diesen Fällen konnte also die Versuchsbedingung nicht genau erfüllt werden. Dies findet in der relativ schwachen Korrelation zwischen Injektionszeit und der Latenzzeit des EEG seinen Ausdruck (vergl. Tab. 3).

Andererseits war Vp 2 trotz Übereinstimmung von Injektionszeit und Latenzzeit deutlich unterdosierte. Diese Vp erhielt die geringste Dosis/KG bzw. Dosis/KO, erreichte als tiefste Schlafentiefe lediglich D_2 und hatte von allen Vp's die kürzeste Tiefschlaf- und Anflutzeit.

Vp 15 war infolge der langen Injektionszeit deutlich überdosierte, nicht dagegen Vp 9. Dieser Unterschied

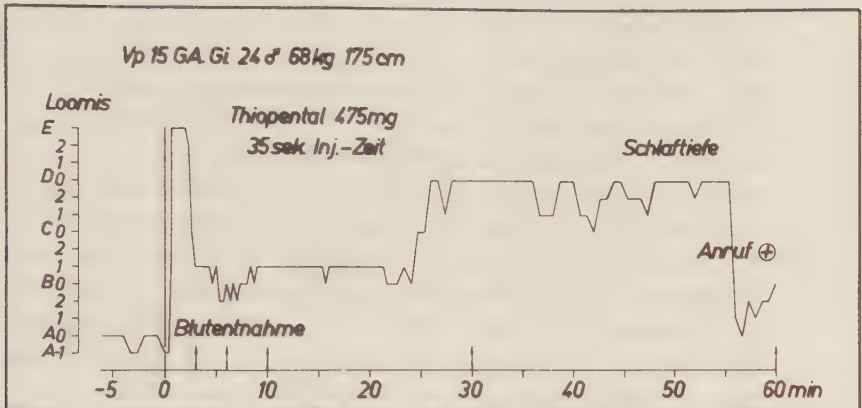


Abb. 14 Von den anderer Vp's unterschiedlicher Verlauf der Schlafftiefenkurve eines Ausreißers. Längeres Verweilen im Stadium E; nach vorübergehenden Ermüdungsstadien erneut von der 25. -55. Minute mittlere und tiefe Schlafstadien. Der Anruf in der 55. Minute führte nur kurzzeitig zum Wachzustand.

läßt sich wahrscheinlich auf die größere Injektionsgeschwindigkeit bei Vp 15 und seine im Verhältnis kleinere KO zurückführen.

Vp 2 und Vp 15 (in den Abb. in Klammern) wurden als Ausreißer betrachtet, und nicht zu Mittelwertsbestimmungen und Korrelationsanalysen herangezogen.

Abb. 14 zeigt den Schlaftiefenverlauf von Vp 15, der sich deutlich von dem der anderen Vp's unterscheidet.

Vp 15 hielt sich länger im Stadium E auf, und fiel nach vorübergehenden Ermüdungsstadien erneut von der 25. bis 55. Minute in mittlere und tiefe Schlafstadien zurück. In der 55. Minute wurde die Vp durch Anruf geweckt, was aber nur kurzzeitig zu hellem Wachzustand führte. Bei Vp 15 handelte es sich um einen nigerianischen Ingenieurstudenten, der täglich Konzentrationsübungen macht, und die Fähigkeit besitzt sich innerhalb weniger Minuten völlig zu entspannen und einzuschlafen.

Vp 2 war ein Student, der raucht und regelmäßig größere Mengen Bier zu sich nimmt.

6. EEG-Intervall-Spektrum-Analyse (EISA-Verfahren)

Bei allen Vp's waren im Verlauf der Narkose typische Veränderungen des Frequenzspektrums zu beobachten. Drei Beispiele dokumentieren den charakteristischen Verlauf.

Beispiel 1

beschreibt das EISA-Gramm der Vp 4 wie es auch für den, in der Beurteilung automatischer EEG-Analysen Ungeübten möglich ist (Abb. 15).

Vor der Injektion bestimmt ein markantes Frequenzband bei 10 - 12 /sec das Analysenbild. Nach der Injektion sinkt das Frequenzspektrum plötzlich auf 4 - 8 /sec ab, die Amplitude der Schmierkurve nimmt stark zu. Nach 70 sec treten vermehrt hohe Frequenzbereiche von 15 - 22 /sec auf. Dabei nimmt der Anteil tiefer Frequenzen deutlich ab, und erreicht nach 100 sec sein Minimum. Die Punktverteilung erscheint über weite Frequenzbereiche diffus, wobei die langsamen Frequenzbereiche glockenförmig ausgespart bleiben. Der Scheitelpunkt der Hemmung langsamer

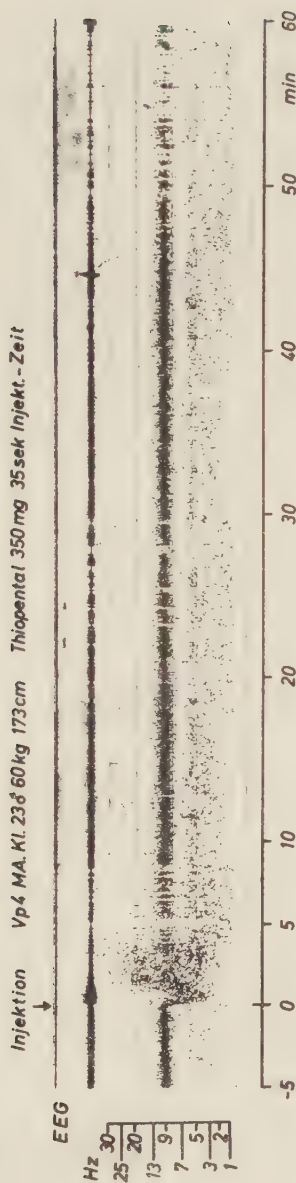


Abb. 15 EISA-Gramm vor der Narkose, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase. Vor der Narkose dominierendes Frequenzband um 10-12/sek; während der Narkose kurzzeitiges Absinken der Frequenzen auf 4-8/sek, dann vermehrt schnelle Frequenzen und Hemmung der langsame Bereiche; in der postnarkotischen Phase Lückenbildung im dominierenden Frequenzband, Deutliche Vergrößerung der Schmierkurvenamplitude während der Narkose; Lückenbildung in der postnarkotischen Phase.

Frequenzen liegt bei 100 sec. Die Schmierkurvenamplitude nimmt nun deutlich ab, und unterschreitet die Höhe der Ausgangslage. Von der 4,5.- 8,5. Minute bildet sich erneut ein Frequenzband von 10 - 12 /sec heraus. Die rasche Aktivität, die bis zur 5. Minute bis 30 /sec streut, kehrt zum Ausgangsverhalten zurück, langsame Frequenzen treten vermehrt auf. Besonders auffällig ist die Lückenbildung im dominierenden Frequenzband, verbunden mit einer sehr geringen Schmierkurvenamplitude. Die Phase wird abgelöst durch eine dem Ausgangsspektrum ähnliche Frequenzverteilung. Ab der 50. Minute erkennt man erneut die Lückenbildung und vermehrt langsame Wellen mit einer Frequenz von 1 - 2 /sec. Die Schmierkurvenamplitude nimmt dabei sehr stark ab.

Beispiel 2

gibt anhand der visuell ermittelten Schlaftiefenkurve eine Interpretation des Frequenzverhaltens während der Narkose (Abb. 16).

Wie der visuell ermittelten Schlaftiefenkurve zu entnehmen ist, hielt sich Vp 11 nur sehr kurz in tiefen Schlafstadien auf, zeigte aber anschließend vermehrt Ermüdungsstadien.

Dies ist auch im EISA-Gramm deutlich zu erkennen. Das kräftige und dominierende α -Band (9 - 12/sec) wird kurz nach Injektionsbeginn plötzlich aufgelöst. Das Frequenzspektrum fällt für ca. 40 sec abrupt in den β -Bereich (3 - 7/sec) ab. Es folgt von der 60. - 90. Sekunde eine Phase vermehrter schneller α -Wellen und schwacher β -Aktivität. Sie ist mit einer deutlichen Hemmung langsamer Wellen verbunden, deren Scheitelpunkt bei 80 sec liegt. Es handelt sich dabei nur um eine scheinbare Verminderung langsamer Wellen, denn sie wird durch die Eigenschaft des Intervallanalysators, selektiv dominierende Amplituden auszuwählen, bedingt (Tönnies (70, 71)). Gleichzeitig nimmt die Amplitude der Schmierkurve stark ab. Es folgen von der 2. - 10. Minute typische B-Stadien mit geringer Schmierkurvenamplitude, spärlicher Punkt-

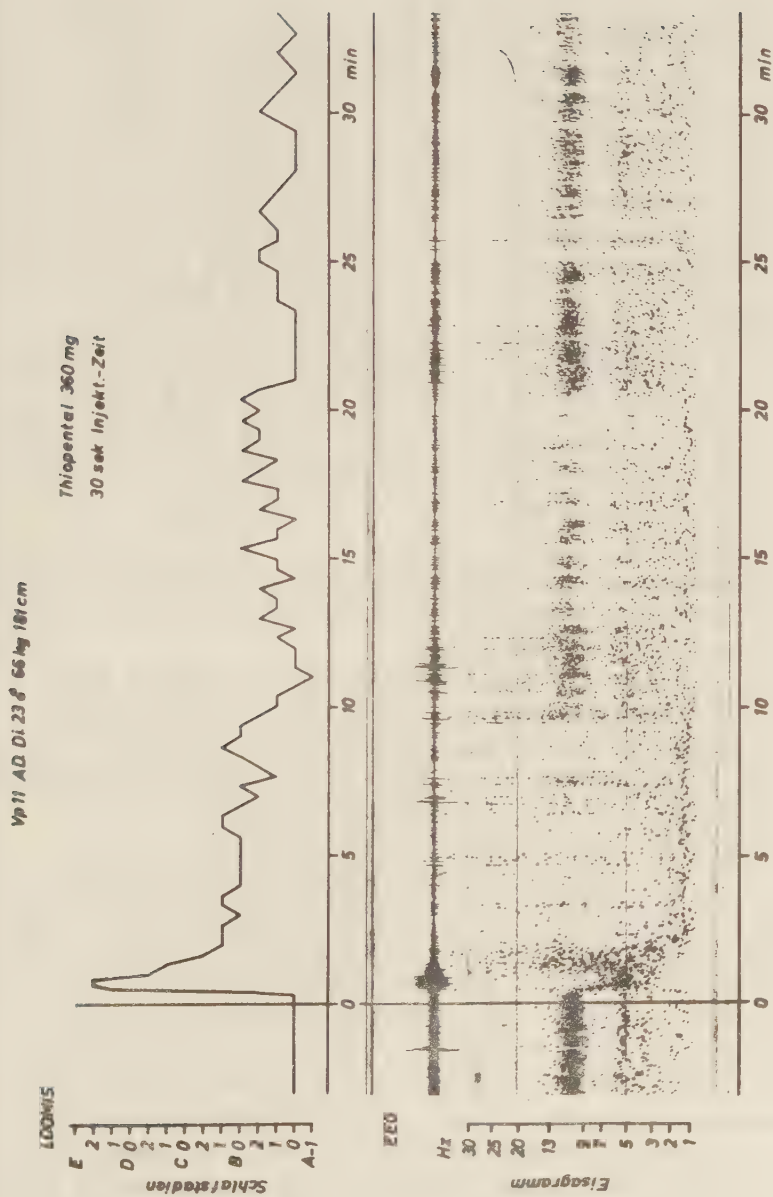


Abb. 16 Vergleich der visuell ermittelten Schlaftiefenkurve und des EISA-Gramms vor, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase bis zur 30. Minute nach der Injektion.

verteilung in den oberen Frequenzbereichen und einer dominierenden Frequenzwolke im δ -Bereich (1 - 2/sec). Nach 10 min erwachte die Vp durch Manipulationen bei der Blutentnahme. Dabei traten Artefakte und Muskel-potentiale auf, störten aber das Analysenbild nicht. Sofort tritt der α -Rhythmus in den Vordergrund, der in der Folgezeit häufig durch Lückenbildung unterbrochen wird. Dieses Analysenbild ist charakteristisch für Ermüdungsstadien. Dominiert der α -Rhythmus, so hat die Schmierkurve annähernd ihre Ausgangshöhe. Während der Ermüdungsperioden sinkt sie fast auf Null ab. Dies deutet darauf hin, daß die eingestellte Ansprechschwelle (Triggerschwelle) für Wellen mit sehr geringer Amplitude zu hoch war, sodaß sie nicht erfaßt wurden (Tönnies (70,71) und Lösel (49)). Das EISA-Verfahren ist auf die Erfassung dominanter Grundwellen beschränkt.

Beispiel 3

zeigt den bereits geschilderten, von allen anderen Vp's abweichenden Narkoseverlauf der Vp 15 im EISA-Gramm (Abb. 17).

Nach der Latenzzeit mit der typischen Blockierung des α -Frequenzbandes ist kurzzeitig eine vermehrte Punktansammlung in den langsamen Frequenzbereichen von 1 - 6 /sec zu beobachten. Dabei nimmt die Amplitude der Schmierkurve zwar zu, jedoch wesentlich weniger als bei den übrigen Vp's. Wie in allen Fällen schließt sich eine Periode vermehrter β -Aktivität an. Die Schmierkurvenamplitude wird aber nur geringfügig reduziert, und bleibt bis zum Ende der Ableitung hoch. Auch die Hemmung langsamer Frequenzen zur Zeit der β -Aktivierung ist nur schwach ausgeprägt. Dadurch sind die Punkte über alle Frequenzbereiche zwischen 1 - 16 /sec bis zur 3. Minute gleichmäßig verteilt. Dann setzt eine Verdichtung der Frequenzen von 3 - 7 /sec ein, die allmählich absinkt, und ab der 11. Minute hauptsächlich um 1 - 3 /sec streut. Die β -Aktivität nimmt ständig ab. Ab der 25. Minute dominieren δ -Wellen mit 1 - 2 /sec. Der Vergleich mit der Schlaftiefenkurve zeigt D-Stadien. Nach 56 min Schlaf

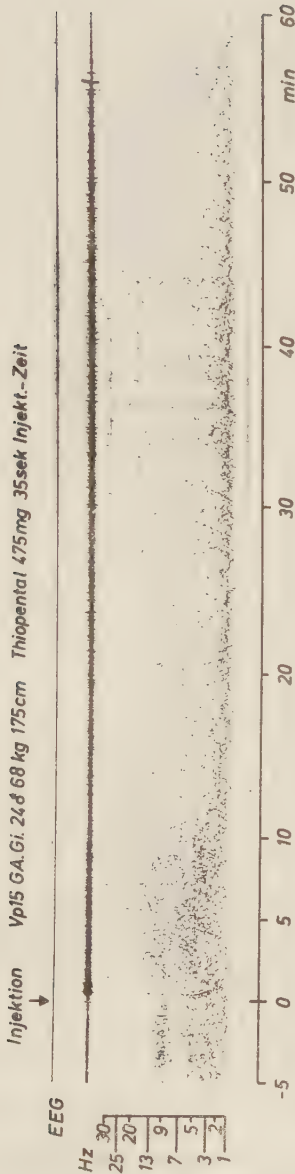


Abb. 17 EISA-Gramm vor der Narkose, während der Narkose und in der postnarkotischen Phase. Zu den anderen Vp's unterschiedlicher Narkoseverlauf. Bei Narkosebeginn geringere Zunahme der Schmierkurvenamplitude, die bis zum Ende der Ableitung noch bleibt; geringere Hemmung langsamer Frequenzen zur Zeit der β -Aktivierung; allmähliches Absinken des Frequenzbandes, das ab der 11. Minute hauptsächlich im δ -Bereich ($1\frac{1}{3}$ /sek) streut. Nach dem Anruf in der 56. Minute Anhebung des Spektrums in den β -Bereich mit schwach angedeutetem α -Band, verbunden mit einer deutlichen Reduktion der Schmierkurvenamplitude.

wurde die Vp durch Anruf geweckt. Dabei verbreiterte sich das Frequenzspektrum in den δ - Bereich. Ein α -Band war schwach angedeutet. Gleichzeitig war eine deutliche Amplitudenreduktion zu beobachten. Die Vp befand sich am Ende der Ableitung in Ermüdungsstadien.

Dieses Beispiel zeigt, daß auch nach länger dauernden Narkosen, also nicht nur bei der Narkoseeinleitung, die Rückkehr zu Stadien geringer Schlafentiefe zeitlich richtig erfaßt werden können.

a) Auswertungsverfahren der EISA-Gramme

Bei der Papiergeschwindigkeit von 1 cm/min konnten die EISA-Gramme mit einem Zentimetermaß auf einfache Weise zeitlich vermessen werden. (Abb. 18).

Der Injektionsbeginn ist durch eine Nulllinie gekennzeichnet.

- ① Die Latenzzeit ist meist als Lücke im α -Frequenzband sichtbar. Sie ist als α -Blockade infolge ängstlicher Spannung (Stadium A₁) zu interpretieren. Die Kürze der Latenzzeit ermöglicht jedoch keine genauere Bestimmung der Dauer.
- ② Die Phase des Wirkungseintritts ist durch eine plötzliche Amplitudenzunahme der Schmierkurve und die plötzliche Auflösung des α -Frequenzbandes gekennzeichnet. Sie kann gegen die nachfolgenden Tiefschlafstadien zeitlich nicht abgegrenzt werden.
- ③ Das Ende der Tiefschlafzeit wurde anhand folgender charakteristischer Merkmale bestimmt:
 Einsetzen vermehrter β -Aktivität
 Fortbestand der hohen Schmierkurvenamplitude
 Anhebung des dominierenden Frequenzspektrums mit Auflichtung der Frequenzen im σ - und δ -Bereich
- ④ Das Ende der Narkosezeit wurde nach folgendem Schema ermittelt:
 Aufsuchen der ersten deutlichen Amplitudenreduktion der Schmierkurve nach den hohen Amplituden des Tiefschlafs.
 Aufsuchen des Scheitelpunkts der Hemmung langsamer Wellen.

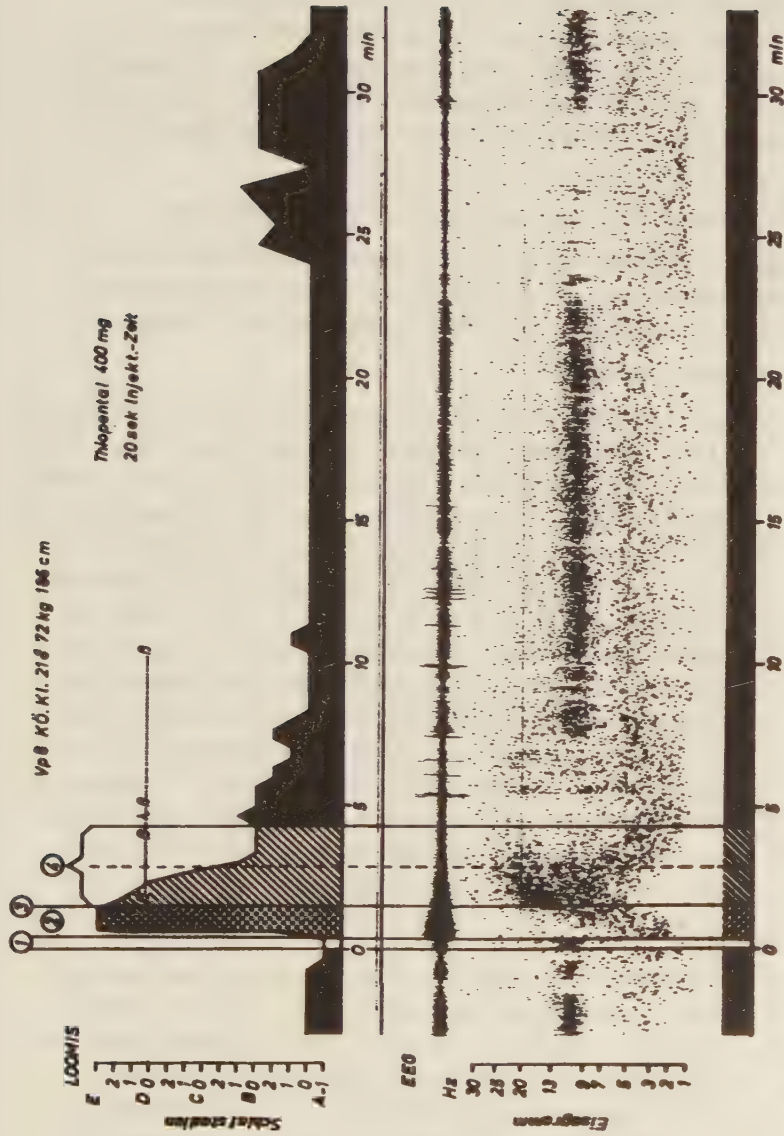


Abb. 18 Auswertungsverfahren für EISA-Gramme zur raschen Beurteilung der Schlaftiefe in Narkose.

- ① Latenzzeit
- ② Wirkungseintritt und Tiefschlafzeit
- ③ Ende der Tiefschlafzeit
- ④ Ende der Narkosezeit

Zeitbestimmung vom Beginn der vermehrten β -Aktivität bis zum Schwund der vermehrten β -Aktivität, der gleichzeitig mit einer Verlagerung der Punktwolke in tiefere Frequenzbereiche einhergeht. Der Mittelpunkt dieser Strecke ergibt das Narkoseende. Er liegt regelmäßig etwas rechts vom Scheitelpunkt der Hemmung langsamer Wellen.

b) Genauigkeit der automatischen Intervallanalyse

Die unabhängig von einander automatisch und visuell bestimmten Zeiten für Anflutzeit und Narkoseendzeitpunkt wurden mit dem t-Test statistisch geprüft.

aa) Narkoseendzeit

Der Mittelwert der Paardifferenzen unterscheidet sich mit 95 % Wahrscheinlichkeit von Null und damit die durch automatische Intervallanalyse gewonnen Werte von den visuell ermittelten. Wie Abb. 19 zeigt, sind jedoch beide Methoden durch eine funktionale Beziehung mit einander verbunden. Anhand der Regressionsgeraden $y = 35 + 0,64 x$ läßt sich für jeden, durch Intervallanalyse gefundenen Wert der visuell gefundene Wert ermitteln. Die beiden Parallelen zur Regressionslinie im Abstand $2s_{y.x}$ bilden ein Band, das etwa 95 % aller Beobachtungen enthalten wird. Der Standardfehler der Voraussage beträgt dabei $s_{y.x} = 20,6 \text{ sec.}$ Hieraus zeigt sich die ausreichende Genauigkeit des EISA-Verfahrens zur Bestimmung des Endzeitpunkts der Narkose.

bb) Anflutzeit

Der Mittelwert der Paardifferenzen unterscheidet sich mit 95% Wahrscheinlichkeit nicht von Null. Folglich besteht zwischen beiden Methoden bei der Bestimmung der Anflutzeit kein signifikanter Unterschied, die Genauigkeit ist gleich hoch. Der Mittelwert $\bar{x} \bar{y}$ berührt fast die Gerade $y = x$. Im Vergleich zur Bestimmung des Narkoseendzeitpunkts ist der Standardfehler der Voraussage $s_{y.x} = 13,3$ wesentlich geringer.

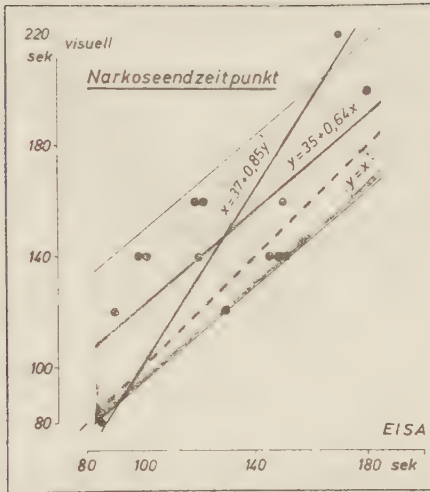


Abb. 19 Bestimmung des Endzeitpunkts der Narkose mit Hilfe der Intervallanalyse. Die Gerade $y=x$ gibt die hypothetische Punktverteilung bei völliger Übereinstimmung beider Methoden an. Der Abstand der Punkte von der Geraden $y=x$ auf der Ordinate ergibt den Differenzbetrag $d_1 = x_1 - y_1$. Die Schätzung von y aus x ermöglicht die Regressionsfunktion $y = 35 + 0,64x$. Die beiden Parallelen zur Regressionsgeraden im Abstand $2 \text{ sy} \cdot x$ begrenzen ein Band, das etwa 95% aller Beobachtungen enthält. Zur Schätzung von x aus y dient die Gleichung $\bar{x} = 37 + 0,85 y$. Der Abstand des Punkts $\bar{xy}$ auf der y -Achse zur Geraden $y=x$ gibt die Differenz der Mittelwerte $\bar{d} = \bar{x} - \bar{y}$ an.

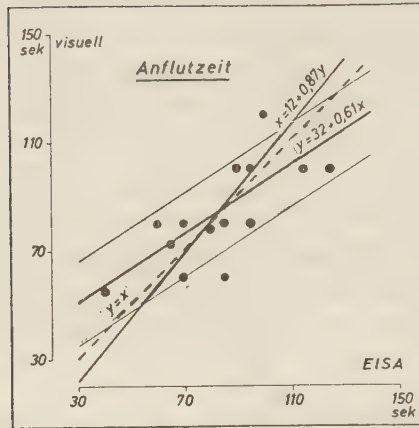


Abb. 20 Vergleich der visuell und intervallanalytisch ermittelten Anflutzeit. Die Regressionsgerade $y = 32 + 0,61 x$ beschreibt die funktionale Beziehung beider Methoden. Bei völliger Übereinstimmung beider Methoden berührten alle Punkte die Gerade $y = x$. Der Abstand der Punkte auf der Ordinate von dieser Geraden beschreibt die Differenz zwischen visuell und intervallanalytisch ermittelten Werten ($d_i = x_i - y_i$). Das Band, das die beiden Parallelen im Abstand $2 s_{y \cdot x} = 26,6$ begrenzen, enthält ca. 95% aller Beobachtungen. Da die Differenz der Mittelwerte $\bar{d} = \bar{x} - \bar{y}$ nur eine Sekunde beträgt, berührt der Punkt $\bar{x} \bar{y}$ fast die Gerade $y = x$.

Tabelle 4

Neurologische Tests 60 Minuten nach der Injektion

Vp	FFV	FNV	Romberg	Seiltänzerblindgang
1	-	-	+	- -
2	+	-	+	- -
3	+	+	+	-
4	-	+	+	- -
5	-	-	+	- -
6	+	+	+	- -
7	-	-	-	-
8	-	+	-	- -
9	+	+	-	-
10	+	+	+	- -
11	-	-	+	-
12	+	+	-	-
13	+	+	+	-
14	+	-	+	-
15	+	-	+	- -

Zeichenerklärung: FFV Finger - Finger - Versuch
 FNV Finger - Nase - Versuch

7. Neurologische Untersuchung

Im Anschluß an den Versuch unterzogen sich alle Vp's den folgenden neurologischen Tests:

Finger-Fingerversuch

Finger-Naseversuch

Prüfung des Romberg'schen Zeichens

Seiltänzerblindgangversuch

Die Ergebnisse faßt Tab. 4 zusammen. Der Seiltänzerblindgangversuch war keiner Person möglich. Das Romberg'sche Zeichen war bei 11 Vp's zu beobachten.

Finger-Fingerversuch (FFV) und der Finger-Naseversuch (FNV) war bei mehr als der Hälfte der Vp's möglich.

8. Atemfrequenz

Die Ausgangslage der Atemfrequenz betrug im Durchschnitt 15 Atemzüge/Minute mit einer Schwankungsbreite zwischen 11 und 22.

2 Vp's entwickelten unter der Wirkung des Narkotikums eine Schnappatmung, und konnten deshalb zur Beurteilung der Atemfrequenz nicht mit herangezogen werden.

Die mittlere Latenzzeit der 13 Vp's betrug 21 ± 7 sec. Abb. 21 zeigt den mittleren Frequenzverlauf und die Streuung in den ersten 3 Minuten in 20 sec Intervallen. Der Frequenzabfall erreichte nach 80 sec sein Maximum. Bereits 40 sec später atmeten die Vp's wieder mit der Frequenz der Ausgangslage. Vor der Apnoe war bei 2 Vp's, nach der Apnoe bei 5 Vp's eine deutliche Frequenzsteigerung zu beobachten. Die Mittelwertskurve der Atemfrequenz erlaubt aber keinen Rückschluß auf die Dauer der Apnoe.

Wie Abb. 22 zeigt, begann die Apnoe im Mittel nach 48 ± 8 sec, endete 90 ± 10 sec nach der Injektion, und dauerte folglich 42 ± 10 sec.

Den Frequenzverlauf in der postnarkotischen Phase zeigen die Beispiele der Versuchspersonen 4 (Abb. 5), 11 und 15 (Abb. 23). Bei den 3 Vp's traten unterschiedlich große Frequenzschwankungen auf, die aber selten das Ausgangsniveau erreichten oder überschritten. Regelmäßig waren

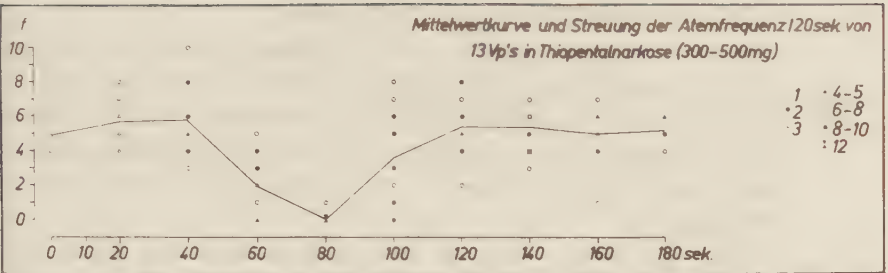


Abb. 21 Zur Injektionszeit und nach 3 Minuten geringe Streuung um den Mittelwert der Atemfrequenz; in der 80. sek zeigt nur 1 Vp keine Apnoe mehr; 40 sek vor und nach der maximalen Atemdepression sind große Frequenzschwankungen zu beobachten.

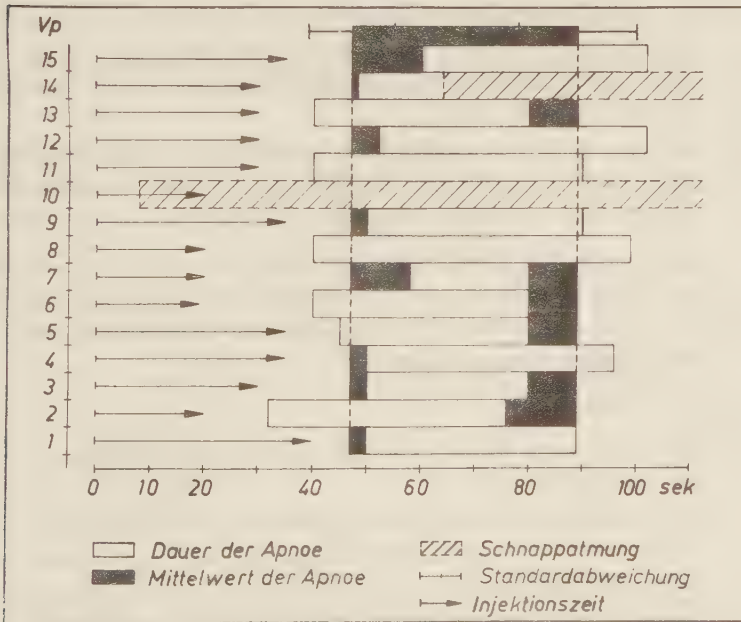


Abb. 22 Darstellung der Apnoe von 15 Versuchspersonen. 2 Vp's zeigten Schnappatmung. Zusätzlich können die Injektionszeiten, die Latenzzeiten (Abstand Pfeilspitze zu Balken) und die Zeitpunkte des Beginns und des Endes der Apnoe jeder Vp und des Mittelwerts aller Vp's abgelesen werden.

jedoch erhebliche Frequenzabfälle unter die Ruhefrequenz der Ausgangslage zu beobachten.

Die Atemfrequenz am Ende der Ableitung zeigte bei allen Vp's eine deutliche Abhängigkeit von der Ausgangslage. 4 Vp's, die eine relativ niedrige Frequenz vor Thiopental aufwiesen (11 - 12/min), atmeten bei Versuchsende mit einer höheren Frequenz (13 - 16/min) als vor dem Versuch.

5 Vp's mit einer Frequenz der Ausgangslage von 13-15/min, wiesen am Ende des Versuchs annähernd die selbe Frequenz auf.

6 Vp's hatten vor der Injektion eine Atemfrequenz zwischen 18-22/min. Bei ihnen war die Frequenz am Ende der Ableitung vergleichsweise erniedrigt. (11 - 17/min).

Ein lang andauernder Einfluß von Thiopental auf das Atemzentrum konnte nachgewiesen werden. Bis zu 48 min nach der Injektion traten noch Phasen stark erniedrigter Frequenzen auf.

Wie die Korrelationsmatrix im Anhang zeigt, ergaben die im Schema angedeuteten Narkosephasen der Atemfrequenz und die der anderen Parameter keine Abhängigkeiten.

Alle Manipulationen zur Gewinnung von Blut und Magensaft beeinflussten kurzzeitig die Atemfrequenz. Diese Störfaktoren lösten im allgemeinen eine kurzzeitige Frequenzsteigerung aus.

9. Pulsfrequenz

Abb. 24 zeigt den mittleren Verlauf der Pulsfrequenz von 15 Vp's.

Nach einer mittleren Latenzzeit von 21 ± 12 sec, war bei allen Vp's eine Frequenzsteigerung zu beobachten, die im Durchschnitt von der 40. sec (SD = 20 sec) bis zur 133. sec (SD = 67 sec) ihre höchsten Werte erreichte.

Tab. 5 zeigt die Frequenzsteigerung nach Thiopental für jede Vp gegenüber dem, über 5 min gemittelten Wert der Ausgangslage. Die Frequenzsteigerung schwankte zwischen 12 und 48 Schlägen/min, und wies damit eine Frequenzstei-

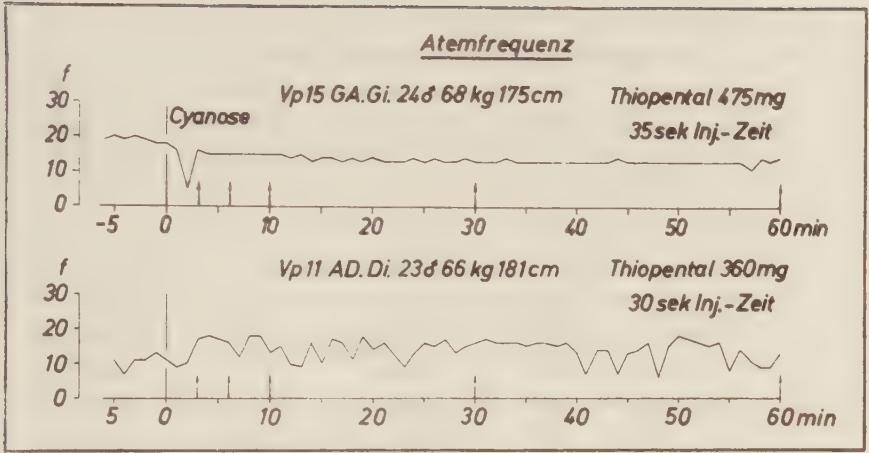


Abb. 23 Atemfrequenzverlauf von 2 Versuchspersonen über 60 Minuten nach Thiopental.

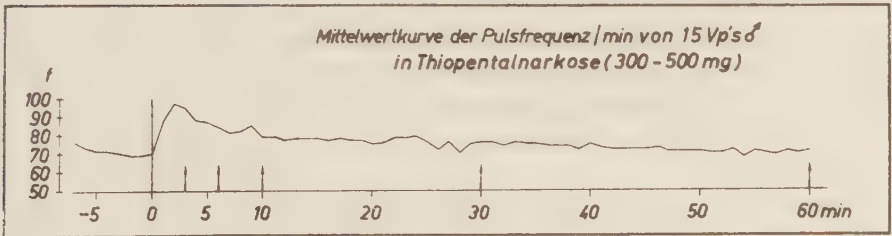


Abb. 24 Pulsfrequenzanstieg in den ersten zwei Minuten nach der Injektion; anschließend kontinuierlicher Frequenzabfall bis auf den Mittelwert der Ausgangslage.

Tabelle 5

Pulsfrequenzänderungen in Thiopentalnarkose

Vp	$\bar{f}_0$	$f_{\max}$	d_f	$d_f \%$
1	80	104	24	30
2	77	106	29	38
3	57	92	35	61
4	73	105	32	44
5	66	96	30	45
6	62	106	44	71
7	76	88	12	16
8	54	85	31	57
9	71	89	18	25
10	72	120	48	67
11	79	95	16	20
12	66	102	36	55
13	77	118	41	53
14	64	105	41	64
15	74	106	32	43

Zeichenerklärung: $\bar{f}_0$ Mittelwert der Ausgangslage, $f_{\max}$ Maximalfrequenz, $d_f = f_{\max} - \bar{f}_0$ Frequenzsteigerung, $d_f \%$ Prozentuale Frequenzsteigerung gegenüber der Ruhelage.

gerung um durchschnittlich 46 % auf. Tabelle 6 zeigt die Frequenzsteigerung nach Gruppen geordnet.

Im Laufe von 14 min (SD = 9 min) kehrte im Durchschnitt die Pulsfrequenz auf die Ausgangswerte zurück, und blieb dort bis zum Ende der Ableitung.

Die Veränderungen der Pulsfrequenz gehen fließend in einander über, und weisen deshalb bei der Zuordnung zu bestimmten Narkosephasen große zeitliche Streuungen auf.

Bei einer Vp (Abb. 25) traten bei der Injektion und in der 30. Minute ventrikuläre Extrasystolen auf. Die Abb. 25 zeigt zusätzlich einen kurzzeitigen Frequenzanstieg, nachdem die Vp durch Anruf in der 56. Minute geweckt wurde.

Die Latenzzeit der Pulsfrequenz zeigte eine stochastische Abhängigkeit von der Einschlafdosiz (Tab. 7).

10. Vergleich der Thiopentalwirkung auf EEG, Atemfrequenz und Pulsfrequenz

Abb. 26 gestattet einen Vergleich der zeitlichen Veränderungen der visuell ermittelten Schlaftiefen, der Atemfrequenz und der Pulsfrequenz in Thiopentalnarkose.

a) Latenzzeit

Die Latenzzeiten für Atemfrequenz (21 ± 7 sec) und Pulsfrequenz (21 ± 12 sec) waren gleich. Letztere wies jedoch eine stärkere Streuung auf. Die durchschnittliche Latenzzeit des EEG's dauerte 4 sec länger (25 ± 6 sec). Die Latenzzeit des EEG's und der Pulsfrequenz zeigten jedoch eine stochastische Abhängigkeit (Tab. 7).

b) Primärer Wirkungseintritt

Der Beginn der maximalen Wirkung stimmt bei EEG (38 ± 7 sec) und Pulsfrequenz (40 ± 20 sec) annähernd überein, wobei wiederum die Streuung bei der Pulsfrequenz höher ist. Die Apnoe tritt dagegen im Durchschnitt etwas später ein. Berücksichtigt man die Dauer der Phase des Wirkungseintritts, so wird der, gegenüber EEG und Pulsfrequenz relativ verzögerte Beginn der maximalen Wirkung auf die Atemfrequenz deutlich.

Tabelle 6

Maximale Frequenzsteigerung über den
Mittelwert der Ruhelage

Frequenzsteigerung	Versuchspersonen
10 - 20	3
20 - 30	3
30 - 40	5
40 - 48	4

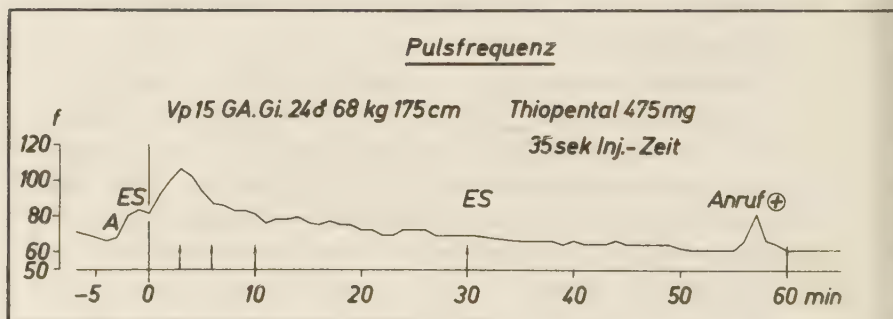


Abb. 25 Deutliche Frequenzsteigerung bis zur dritten Minute; anschließend kontinuierlicher Frequenzabfall auf die Frequenz der Ausgangslage; kurzzeitige Frequenzsteigerung durch Anruf in der 56. Minute.
A Atropin, ES Extrasystole, † Blutentnahme

Tabelle 7

Korrelationstabelle

x	y	r	p
Dosis	Latenzzeit Puls	0,55	0,10
Dosis/KG	Latenzzeit Puls	0,53	0,10
Dosis/KO	Latenzzeit Puls	0,52	0,10
Latenzzeit EEG	Latenzzeit Puls	0,51	0,10

Zeichenerklärung: x,y Parameter
 r Korrelationskoeffizient
 p Zufallswahrscheinlichkeit

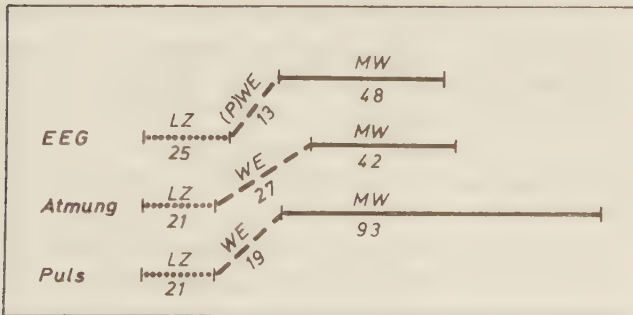


Abb. 26 Vergleichende Übersicht der Thiopentalwirkung auf EEG, Atemfrequenz und Pulsfrequenz. Die Zahlen geben den Mittelwert von 13 Vp's in Sekunden an.

Zeichenerklärung:

LZ Dauer der Latenzzeit
 (P)WE Dauer des (primären) Wirkungseintritts
 MW Dauer der maximalen Wirkung

c) Zeit der maximalen Wirkung

Der durchschnittliche Endzeitpunkt der Tiefschlafzeit (86 ± 20 sec) und der Apnoe (90 ± 10 sec) sowie die Dauer der Tiefschlafzeit (46 sec) und der Apnoe (42 sec) waren annähernd gleich. Die maximale Pulsfrequenzsteigerung dauerte jedoch bedeutend länger (93 sec), und endete im Mittel nach 133 sec. Die Streuung war hier allerdings besonders hoch.

d) Phase der primären Wirkungsminde- rung

Diese Phase ist im EEG durch die Rückkehr zum Wachzustand gekennzeichnet. Sie dauerte etwa bis zur 13. Minute ($12,8 \pm 5,6$ min). Die Rückkehr zur Ruhepulsfrequenz dauerte bis zur 14. Minute (SD = 9). Die Atemfrequenz kehrte nach der Apnoe sofort auf Ausgangswerte zurück und wurde ganz unregelmäßig von Phasen verminderter Frequenzen unterbrochen.

e) Wirkungszeit von Thiopental

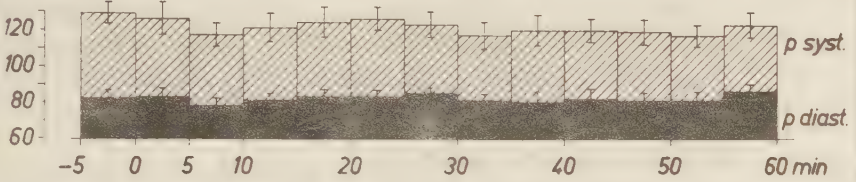
Im EEG läßt sich deutlich eine primäre Wirkungszeit von einer sekundären unterscheiden. Die sekundäre Wirkungszeit folgt einer unterschiedlich langen Phase völliger Wachheit. Sie ist als Nachschlafzeit nach Barbituraten aus der Literatur bekannt (Doenicke 14, 15, 17). Die primäre Wirkungszeit beträgt in dieser Versuchsreihe durchschnittlich $13,7 \pm 5,5$ min). Bei Atem- und Pulsfrequenz ist keine vergleichbare sekundäre Wirkungszeit zu beobachten. Die Wirkungszeit von Thiopental auf die Atemfrequenz konnte auf Grund der unregelmäßig auftretenden Phasen verminderter Frequenzen nicht bestimmt werden. Die Wirkung von Thiopental auf die Pulsfrequenz war im Mittel 16 min ($15,9 \pm 6,7$ min) lang zu beobachten.

11. Mittelwerte des Blutdrucks

Der Übersichtlichkeit halber wurden die, in regelmäßigen Abständen gemessenen, Blutdruckwerte aller Vp's in 5 min Intervallen zusammengefaßt und graphisch dargestellt. Abb. 27 zeigt das mittlere Verhalten des systolischen,

Mittelwerte des Blutdrucks

mm Hg



mm Hg

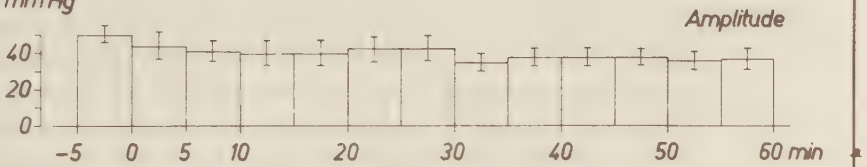


Abb. 27 Verhalten von $\bar{p}_{\text{syst}}$, $\bar{p}_{\text{diast}}$ und $\bar{\Delta p}$ mit Standardabweichung

diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude.

a) Systolischer Blutdruck

Nach der Injektion von Thiopental war ein Blutdruckabfall zu beobachten, der in der 6.-10. Minute im Mittel 12,5 mmHg erreichte. Anschließend stieg der Blutdruck wieder an, blieb aber über die Dauer des Versuchs im Durchschnitt 5 - 10 mm Hg unter den Werten der Ausgangslage. In der 51. - 55. Minute war erneut eine Blutdrucksenkung um 12,5 mm Hg unter die Ausgangslage zu beobachten.

b) Diastolischer Blutdruck

Nach der Injektion von Thiopental fiel der diastolische Blutdruck in der 6. - 10. Minute durchschnittlich um 3,7 mm Hg unter den Mittelwert der Ausgangslage. Anschließend überstieg er von der 16. - 30. Minute geringfügig den Ausgangswert, ebenso von der 55. - 60. Minute. Insgesamt ergab sich ein ausgewogenes Bild ohne deutliche diastolische Blutdruckschwankungen. Innerhalb des Versuchszeitraums lagen die Werte 25 min über, 30 min unter und 5 min in Höhe der Ausgangslage.

c) Blutdruckamplitude

Nach der Injektion war ein kontinuierlicher Abfall der Blutdruckamplitude zu beobachten. Sie lag in der 10. bis 20. Minute 10 mm Hg unter dem Ausgangswert. Nach einem kurzzeitigen geringen Anstieg der mittleren Blutdruckamplitude in der 20. - 30. Minute blieb sie bis zum Ende der Ableitung im Durchschnitt 12 mm Hg unter dem Mittelwert der Ausgangslage, der innerhalb der 60 minütigen Versuchsdauer nie wieder erreicht wurde.

12. Extremwerte des Blutdrucks

Die Analyse der Extremabweichungen des Blutdrucks in Thiopentalnarkose verdeutlicht die Ergebnisse der Mittelwertsbestimmungen.

Abb. 28 zeigt für jede Versuchsperson die Extremabweichungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude als Abweichung von den über 5 min gemittelten Ruhewerten der Ausgangslage. Die Differenz der Extremabweichungen charakterisiert das Blutdruckverhalten.

a) Systolischer Blutdruck

Die Mehrzahl der Versuchspersonen zeigte deutliche Blutdruckabfälle, nur eine Vp einen deutlichen Blutdruckanstieg über den jeweils individuellen Mittelwert der Ausgangslage.

b) Diastolischer Blutdruck

Ebenso viele Vp's zeigten einen Blutdruckabfall wie einen Blutdruckanstieg über den Mittelwert der Ausgangslage.

c) Blutdruckamplitude

11 Vp's zeigten deutliche Blutdruckabfälle, 3 Vp's einen Blutdruckanstieg über den Mittelwert der Ausgangslage.

13. Schädelrheographie

a) Meßmethode

Die Meßmethode baut auf der Tatsache auf, daß der elektrische Widerstand des Blutes, das nur 45 % Zellen hohen Widerstands und 55 % gut leitendes Plasma enthält, viel geringer ist als der des übrigen Gewebes (Namon, (52)). Durch die Füllungsschwankungen des Gewebes treten infolge dessen puls-synchrone Widerstandsänderungen auf. Kurvenanstieg in der Systole entspricht einer Leitfähigkeitszunahme, Kurvenabfall in der Diastole einer Leitfähigkeitsabnahme. Der gesamte, zwischen den Elektroden liegende Gefäßquerschnitt findet seinen Ausdruck in der Amplitude, wobei nicht nur die großen und mittleren Gefäße, sondern auch Arteriolen mit einbezogen sind. (Schmidbauer und Schreiber, (61)).

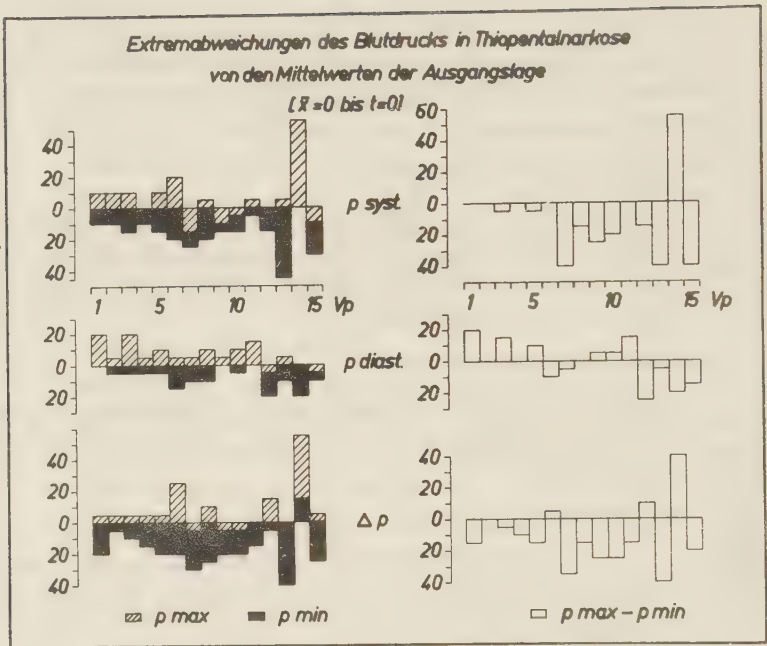


Abb. 28 Die Differenz der Extremabweichungen zeigt in Narkose vermehrt systolische Blutdruckabfälle, gleich viele diastolische Blutdruckanstiege wie Blutdruckabfälle und vermehrt verkleinerte Blutdruckamplituden.

b) Auswertungsverfahren

Die 15 Schädelrheogramme wurden nach folgenden Gesichtspunkten beurteilt:

aa) Seitendifferenzen

Geringe Seitendifferenzen traten mitunter durch technische Mängel auf. So war es nicht immer möglich, die Übergangswiderstände zwischen Haut und Elektroden für die beiden Schädelhälften exakt abzugleichen. Seitendifferenzen anderer Genese waren nicht zu beobachten.

bb) Artefakte

Durchschnittlich 7 sec nach der Injektion wurden die Rheogramme durch Artefakte so stark überlagert, daß eine Auswertung unmöglich war. Diese Artefakte wurden wahrscheinlich durch Manipulationen bei der Injektion verursacht. 40 sec nach der Injektion war eine Beurteilung der Rheogramme wieder möglich. Damit konnte die Phase der maximalen Wirkung von Thiopental auf den Organismus auch im Rheogramm erfaßt werden.

cc) Amplitudenhöhe

Mit dem Beginn der Phase der maximalen Wirkung traten starke Amplitudenreduktionen des Schädelrheogramms auf. Sie überdauerten regelmäßig die Zeit der Apnoe (Abb. 29). Eine deutliche Zunahme der Amplitude erfolgte erst beim Ausklingen der Narkosestadien, und erreichte nie wieder die volle Höhe der Ausgangslage.

dd) Kurvenform

In der ersten Minute nach der Injektion war die erste Welle von der zweiten exakt abgesetzt. Mehrmals kam es zu deutlicher Plateaubildung, und die zweite Welle übertraf manchmal die erste an Höhe (Abb. 30). Der Amplitudengipfel war im Fall der Abb. 30 nach rechts verschoben. Die Kurvenform kehrte im Gegensatz zur Amplitude regelmäßig zur Form der Ausgangslage zurück.

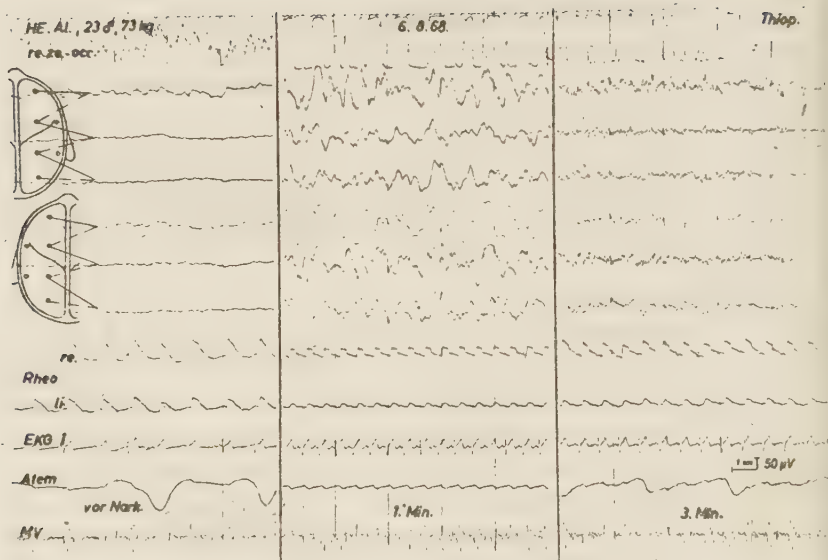


Abb. 29 Polygraphische Registrierung von EEG, Schädelrheogramm, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Massenbewegungen vor der Narkose und in der 1. und 3. Minute nach der Injektion. In der 1. Minute hohe δ -Aktivität im EEG, verminderte Amplitude und Plateaubildung im Schädelrheogramm. Das EKG zeigt Tachykardie, das Pneumotachogramm Apnoe. Registriergeschw. 15 mm/sek.

Eichung des Schädelrheogramms: 10 mm = 20 m Ω
0,5 mm = 1 m Ω

Widerstand: rechts 9 Ω
links 9 Ω

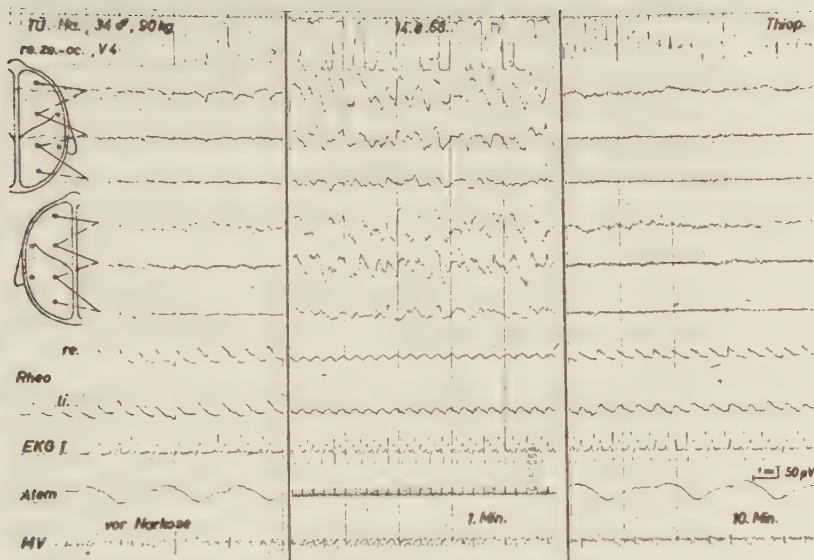


Abb. 30 Polygraphische Registrierung von EEG, Schädelrheogramm, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Massenbewegungen vor der Narkose und in der 1. und 10. Minute nach der Injektion.

Rheogramm vor der Narkose: Hohe Amplitude, steiler Kurvenanstieg; die 1. Welle ist größer als die 2. Welle.

Rheogramm in der 1. Minute nach Thiopental: Kleine Amplitude, re. Schädelhälfte mit flachem Kurvenanstieg und Verschiebung des Amplitudengipfels nach rechts; die 2. Welle ist größer als die 1. Welle.

Rheogramm in der 10. Minute nach Thiopental: Amplitudenhöhe größer als in der 1. Minute, jedoch kleiner als vor der Narkose; steiler Kurvenanstieg; die 1. Welle ist größer als die 2. Welle. Registriergeschw. 15mm/sek.

Eichung des Schädelrheogramms: $10 \text{ mm} = 20 \text{ m}\Omega$
 $0,5 \text{ mm} = 1 \text{ m}\Omega$

Widerstand: rechts 8Ω
 links 8Ω

14. Mechanogramm

Das Mechanogramm zeigte im allgemeinen während der Narkose kaum spontane Muskelaktivitäten. Lediglich einige Myokloni waren zu beobachten (vergl. Abb. 4 und 5). Bei den registrierten Mikrovibrationen handelte es sich meist um Artefakte, die deutlich mit Manipulationen während der Blutentnahme in Zusammenhang gebracht werden konnten.

15. Zusätzliche Befunde vor, während und nach Thiopentalnarkose

Tabelle 8 faßt die Befunde zusammen, die zusätzlich vor, während und nach der Thiopentalnarkose erhoben wurden.

3 von 15 Vp's standen dem Versuch ängstlich gegenüber und waren aufgeregt. 2 von ihnen waren auch während der Narkose besonders unruhig, wurden cyanotisch, würgten und erbrachen. Dies weist darauf hin, daß die persönliche Einstellung zur Narkose und die psychische Verfassung einer Person einen entscheidenden Faktor für den Verlauf der Narkoseeinleitung darstellen. Bemerkenswert ist außerdem, daß 4 von 15 Vp's cyanotisch wurden.

16. Schilderung der Narkose durch die Versuchspersonen

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Angaben der Vp's wie sie die Narkose erlebt haben.

7 Vp's empfanden die Narkose als angenehm, 2 Vp's fühlten sich euphorisch. Keine der Vp's fanden die Narkose unangenehm. Träume und Geruchsempfindungen waren bei je 4 Vp's erinnerlich. Als unangenehm wurde immer wieder der Druck der Elektroden genannt, der zum Teil Kopfschmerzen verursachte. Auch der Magenschlauch wurde von 4 Vp's als sehr störend empfunden.

17. Schilderung des Befindens in den folgenden 24 Stunden durch die Versuchspersonen

Tabelle 10 gibt die teils schriftlich, teils mündlich

Tabelle 9

Schilderung des Narkoseverlaufs durch die Versuchspersonen

Vp	angenehm	Sehen	Geruchsempfindung	Träume	Störfaktoren
1	+				Magensonde unangenehm, Elektroden verursachen Kopfschmerz
2	+				
3	+				Rückenschmerzen
4	Euphorie	dunkel	+	+	Magensonde unangenehm, Elektroden verursachen Kopfschmerz, Fersenschmerz
5	+				
6	indifferent				
7	indifferent		+		Elektroden verursachen Kopfschmerz, Druckgefühl in den Beinen
8	Euphorie			+	
9	+				Elektroden verursachen Kopfschmerz
10	indifferent	Farbbilder	+	+	Magensonde unangenehm
11	indifferent				
12	+	dunkel		+	Elektroden verursachen Kopfschmerz
13	indifferent	dunkel			
14	indifferent		+		Magensonde unangenehm
15	+				

Tabell 10

Schilderung des Befindens in den folgenden 24 Stunden durch die Versuchspersonen

1	Folgende Nacht ungewöhnlich langer Schlaf von 11 1/2 h .
2	völlig frisch
3	nachmittags frisch, jedoch Gangstörungen besonders beim Treppensteigen, auch tags darauf Seiltänzerblindgang unmöglich.
4	2h Mittagsschlaf, nachmittags Kopfschmerzen, Seiltänzerblindgang den ganzen Tag über unmöglich.
5	keine Angaben
6	keine Angaben
7	völlig frisch
8	Nach dem Versuch Euphorie, mittags große Müdigkeit, 3 h Mittagsschlaf.
9	20 Minuten nach dem Versuch völlig frisch.
10	Nach dem Versuch müde, 2 h Mittagsschlaf.
11	Nach 2 1/2 h Mittagsschlaf frisch.
12	keine Angaben
13	Nach dem Versuch benommen, Konzentrationsschwäche, nach 2 h Mittagsschlaf frisch.
14	völlig frisch
15	keine Angaben

vorgebrachten Angaben über das Befinden der Vp's in den folgenden 24 Stunden.

4 Vp's fühlten sich nach dem Versuch und ohne Mittags-schlaf völlig frisch.

6 Vp's hatten in den nächsten 24 Std. ein deutlich vermehrtes Schlafbedürfnis.

4 Vp's machten keine Angaben.

Einige Vp's berichteten über Gangstörungen, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche.

V. Diskussion

1. Kritik an der Methode

Die angegebene Versuchsanordnung lieferte im allgemeinen einwandfreie Ergebnisse. Die Manipulationen zur Gewinnung von Blut und Magensaft irritierten jedoch manche Vp's erheblich. Ebenso wirkten unangenehme Sensationen durch die Magensonde, der Druck der Kopfelektroden und Rücken- bzw. Fersenschmerzen als Weckreize, die die der Narkose folgenden Schläfrigkeitsstadien und die sekundäre Wirkungszeit beeinflussten. Die Tiefschlafzeit und die Narkosezeit wurden nicht beeinflusst, worauf auch Lösel (49) bereits hingewiesen hat. Puls- und Atemfrequenz wurden durch die genannten Weckreize ebenfalls beeinflusst.

Die polygraphischen Aufzeichnungen lieferten ein so umfangreiches Material, daß zunächst eine Beschränkung auf 15 Vp's gerechtfertigt schien.

Für die Untersuchung einzelner, hier aufgeworfener Fragen wären weitere Versuche an einem größeren Material empfehlenswert. Dies gilt insbesondere für die geprüften Korrelationen und Regressionsfunktionen.

2. Einschlafdynamik und Mechanismus der Thiopentalwirkung

Die kontinuierliche elektroenzephalographische Überwachung der Vp's ermöglichte eine genaue Beurteilung der Einschlafdynamik.

Die Latenzzeit schwankte zwischen 13 und 33 sec und stimmt mit den von Dundee und Riding (17) gemessenen Latenzzeiten von 13 - 33 sec bei einer Dosierung von 2 - 8 mg/kg und 5 sec Injektionszeit genau überein. Bereits nach durchschnittlich 38 sec entfaltete Thiopental seine maximale Wirkung am Gehirn. Es handelt sich also um einen sehr raschen Wirkungseintritt. Berücksichtigt man, daß die Kreislaufzeit bei Gesunden etwa 10 bis 15 sec dauert, so wird die Ansicht anderer Autoren (Dundee(18), Brodie et al.(6), Whiteley et Elroy(74), Thompson et al.(68)) gestützt, daß Thiopental schon nach einer einzigen Kreislaufzeit seine Wirkung am Gehirn entfaltet.

Die Bluthirnschranke wird von Thiopental ohne merkliche Verzögerung durchdrungen (Dundee (19), Marc (50)¹, Dundee (20)). Dies kann auf seinen großen Verteilungskoeffizienten Heptan/Wasser von 1,800, seine damit verbundene hohe Lipoidlöslichkeit und den geringen Ionisationsgrad zurückgeführt werden (Brodie (6,7), Doenicke (11), Gaudette (33), Schanker (59)).

Da sich die Bluthirnschranke, wie viele andere Körpermembranen, wie eine Lipoidschicht verhält, wird wahrscheinlich der Umfang des Einstroms an Thiopental ins Gehirn nur von der cerebralen Durchflußrate begrenzt (Marc (50)). Diese wiederum hängt ab von den Verhältnissen des Herz-Kreislaufsystems. So wurde bei Patienten mit Herzkrankheiten ein veränderter Wirkungseintritt beobachtet (Hunter (42)¹).

Nach der Injektion gibt das Blut innerhalb einer Minute 90 % der injizierten Dosis hauptsächlich an das ZNS, das Herz, die Leber und andere gut durchblutete Organe ab. Der hohe Thiopentalspiegel im Gehirn und Plasma fällt aber rasch ab, da sich das Thiopental anschließend ins gesamte Körperwasser und andere Gewebe verteilt (Price (53)).

Die Umverteilung mit einem weiterhin erhöhten Plasmaspiegel bestimmt die Wirkung von Thiopental in der postnarkotischen Phase (Doenicke (15)).

3. Dosierung von Thiopental

Ziel einer optimalen Dosierung ist es mit der im Einzelfall minimalen effektiven Dosis eine komplikationslose, rasche und für den Patienten angenehme Narkoseeinleitung zu erreichen. Die eigenen Versuche (Tab. 3) und die Versuche anderer Autoren (Dundee (17)) zeigen eine Abhängigkeit der Latenzzeit von der Dosis. Sie zeigen aber auch, daß bei Schußinjektion (Gruber (38)) von 100 mg/sec eine Latenzzeit von 13 sec nicht unterschritten werden kann. Bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit von 1,8 mg/sec betrug bei Versuchen von Gruber die Latenzzeit $39,2 \pm 25,9$ sec. Auch bei der Injektionsgeschwindigkeit von

8,8 - 27,8 mg/sec war die Latenzzeit mit der Injektionsgeschwindigkeit korreliert ($r = - 0,51$ $p = 0,10$). Dies müßte jedoch an einem größeren Stichprobenumfang erhärtet werden. Bemerkenswert bleibt, daß bei einer Injektionsgeschwindigkeit, die nur den 60. Teil einer Schußinjektion ausmacht, im Durchschnitt lediglich nur 26 sec später die Wirkung eintritt. Andererseits konnte die minimale Latenzzeit bereits mit einer Injektionsgeschwindigkeit erreicht werden, die den 6. Teil einer Schußinjektion betrug. Dies zeigt deutlich, daß eine rasche Narkoseeinleitung durchaus auch bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit möglich ist.

Seine kausalanalytische Deutung findet die genannte Korrelation in der Hypothese der Plasmaproteinbindung. Bei der Injektion wird sofort ein großer Anteil der Barbiturate durch die Bindung an nichtdiffusible Bestandteile des Plasmas pharmakologisch inaktiviert. Thiobarbiturate sind zu 65 - 85 % gebunden (Dundee (18), Kurz (48)¹, Taylor (67)). Bei zunehmender Barbituratkonzentration wird der gebundene Anteil kleiner, obwohl die gesamte inaktivierte Menge zunimmt. Infolge dessen steht mehr freies Thiopental als Wirksubstanz zur Verfügung. Auf dieser Grundlage ist wohl auch die Abhängigkeit der Tiefenschlafzeit von der Injektionsgeschwindigkeit zu deuten.

Dies widerspricht Untersuchungen von Goldstein und Arnow (35) an Ratten nach denen Tiefe und Dauer der Narkose von der Injektionsgeschwindigkeit unabhängig sind. Auch die Befunde von Frey (32) ließen sich mit den eigenen Beobachtungen nicht in Einklang bringen. Er fand für den Menschen eine Dosis hypnotica von 3,8 mg/kg, die bei einer Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit von 2,33 mg/sec um das 5-fache (10,7 mg/sec) eine Reduzierung der Dosis um die Hälfte erlaube (Frey (32)). Die Injektionsgeschwindigkeit der eigenen Versuche lag 3 - 12 mal höher. Trotzdem betrug die Einschlafdosis 4,9 - 5,9 mg/kg ($\bar{x} = 5,5$ mg/kg). Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit wurde eher mehr Thiopental verbraucht als bei geringer.

Dies läßt sich dadurch erklären, daß bei hoher Injektionsgeschwindigkeit die tatsächliche Dosis hypnotica sehr leicht überschritten wird.

Wie Dundee betont, (18) sollte daher bei der Narkoseeinleitung grundsätzlich nach Wirkung dosiert werden. Nur eine langsame Injektion ermöglicht es die Wirkung des Narkotikums zu beobachten (Whitehead (73)).

Folgende Beispiele zeigen, daß feste Dosierungsschemen für die Narkoseeinleitung ungeeignet sind.

Bei Vp 9 wurde 14 sec zu lange injiziert, es ergaben sich aber keine Hinweise für eine Überdosierung. Bei Vp 15 wurde 12 sec zu lange injiziert, was zu einer im Verhältnis zum Körpergewicht und zur Körperoberfläche sehr hohen Dosis und zu deutlichen Zeichen einer Überdosierung führte.

Vp 2 war jedoch trotz Übereinstimmung von Latenzzeit und Injektionszeit deutlich unterdosiert.

In der Praxis stehen weit weniger empfindliche Kriterien als die kontinuierliche EEG-Kontrolle zur Bestimmung des Wirkungseintritts zur Verfügung. Daher muß die individuell unterschiedliche Empfindlichkeit auf Thiopental zur Vermeidung einer Überdosierung umso mehr berücksichtigt werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit auf Thiopental ist bei anämischen Patienten zu beobachten. Hier scheint der Mechanismus der verminderten Plasmabindung mit einer prozentualen Vermehrung an freiem und pharmakologisch wirksamen Thiopental von Bedeutung zu sein (Dundee (20)).

Entscheidend für das Ausmaß der Überdosierung ist die Injektionsgeschwindigkeit. Die Gefahr einer Überdosierung ist gering, wenn man bei langsamer Injektionsgeschwindigkeit die ersten Zeichen des Wirkungseintritts übersieht und deshalb etwas zu lange injiziert. Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit ist die Gefahr der Überdosierung wesentlich höher, da jede Sekunde einen starken Dosiszuwachs zur Folge hat. Die Gesamtdosis beeinflußt die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts nicht.

Konsequenzen hoher Injektionsgeschwindigkeiten zur Narkoseeinleitung mit Thiopental

Geringe Verkürzung der Narkoseeinleitung

Dosis hypnotica nicht feststellbar

Gefahr der Überdosierung

Akute Toleranz

Pulmonale und kardiovaskuläre Komplikationen

Welche Konsequenzen ergeben sich aus einer hohen Injektionsgeschwindigkeit?

Eine hohe Injektionsgeschwindigkeit verkürzt kaum, und für die Praxis völlig unbedeutend, die Narkoseeinleitung.

Die Applikation der tatsächlich zur Narkoseeinleitung nötigen Dosis ist unmöglich.

Die Gefahr der Überdosierung ist groß.

Bei hoher Injektionsgeschwindigkeit adaptiert sich das Gehirn an den anfänglich hohen Thiopentalspiegel. Je höher die Anfangsdosis bzw. die Injektionsgeschwindigkeit ist, um so größer müssen evtl. nötige zusätzliche Dosen sein, um eine konstante Narkose zu erhalten, und um so höher sind auch die Blutspiegel bei denen das Bewußtsein wieder erlangt wird (Dundee (21), Brodie (5,6), Maynert (51)). Dies mag ein Grund dafür sein, daß Brand et al. (2) keine Korrelation zwischen dem Blutspiegel an Thiopental und der elektroenzephalographisch bestimmten Narkosetiefe fanden.

Die akute Toleranz birgt in hohem Maße die Gefahren kardiovaskulärer Komplikationen in sich.

Die Komplikationsrate von Seiten des Pulmonal- und Herzkreislaufsystems ist bei hoher Injektionsgeschwindigkeit wesentlich höher als bei langsamer.

Wie von der nötigen Einschlafzeit und dem EC bzw. der KO ergibt sich eine stochastische Abhängigkeit. Der flache Verlauf der Regressionskurven zeigt jedoch, daß eine Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche für die Praxis von untergeordneter Bedeutung ist. Für experimentelle Vergleichs-

untersuchungen scheint sie geeignet.

Für die Praxis wichtig ist der physische und psychische Zustand des Patienten und die strenge Dosierung nach Wirkung. Als Richtlinie sollte vielleicht gelten, eine Injektionsgeschwindigkeit von 5 mg pro sek. auf keinen Fall zu überschreiten. Verwendet man die 2,5%-ige Thiopental-Natrium Lösung, so entspricht das einer Injektionszeit von 5 sec. je Milliliter. Andere Autoren empfehlen eine noch längere Injektionszeit von beispielsweise 15 sec. je Milliliter, wobei das Verschwinden des Lidreflexes, das Ende der Injektion bestimmt (Foldes (31)). Dann dauert die Narkoseeinleitung allerdings mindestens 3 Minuten.

4. Narkosezeit und postnarkotische Phase

Die mittlere Narkosezeit lag bei einer mittleren Dosis von 5,45 mg/kg und einer mittleren Injektionszeit von 28,5 sec. um 121 sec. Dies stimmt mit der von Elliot et al. (27) angegebenen mittleren Schlafdauer von 120 sec. bei einer Dosis von 2.64 mg/kg in 10 sec. überein.

Subjektive Nachwirkungen und das Ausmaß der Nachschlafstadien werden durch die Umverteilung des nicht metabolisierten Pharmakons von gut in schlechter durchblutete Gewebe bestimmt. Möglicherweise beeinflusst die Injektionsgeschwindigkeit über den variablen Anteil des proteingebundenen Barbiturates auch die postnarkotische Phase. (Doenicke (13,14,15)).

Das Auftreten unwillkürlicher Skelettmuskelbewegungen, wie sie vereinzelt beobachtet wurden, ist abhängig von der Prämedikation (Dundee (18)).

Whitwam (75) beschreibt bei der Mehrzahl der Patienten nach Thiopentalnarkose ein positives Romberg'sches Zeichen. Bei dieser Versuchsserie traf das für 11 Vp's zu, der Seit tänzer Blindgang war 60 min nach der Injektion außerdem bei keiner Vp möglich. Einige Vp's berichteten über Gangstörungen noch viele Stunden nach der Narkose.

5. Kritischer Vergleich visueller und automatischer (EISA) Schlaf tiefenbestimmungen in Thiopentalnarkose.

Aus den Resultaten ergibt sich zusammenfassend:

- a) Das EISA-Verfahren liefert ein, auch für den in der Beurteilung von EEG-Kurven Ungeübten relativ einfach zu analysierendes, übersichtliches Kurvenbild, das, mit gewissen Einschränkungen, eine Schlaftiefenbestimmung während einer Narkose erlaubt.
- b) Die EISA-Gramme ermöglichen bei einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/min. Schlaftiefenbestimmungen in 30 sec. Intervallen. Dies liegt im Bereich der Auswertungsgenauigkeit für die visuelle Beurteilung von EEG-Kurven (20 bzw. 40 sec. Intervalle).
- c) Der Vergleich der beiden Methoden zeigt, daß bei dem beschriebenen Verfahren, der Schlaftiefenbestimmung aus dem EISA-Gramm, die ermittelten Werte für den Endzeitpunkt der Narkose nicht genau mit den visuell ermittelten Werten übereinstimmen. 95% der Werte befinden sich jedoch zwischen den beiden Parallelen zur Regressionsfunktion $y = 35 + 0,64 x$. Sie ermöglicht die Schätzung des visuellen Werte anhand des Wertes im EISA-Gramm.
- d) Die visuell ermittelten Werte für die Anflutzeit stimmen im Mittel mit den intervallanalytisch erfaßten Werten überein.
- e) Die Intervallanalyse eignet sich gut zur Langzeitüberwachung und zur Registrierung von Nachschlafstadien im Anschluß an die Narkose (Lösel (49), Tönnies (70)).
- f) Die Intervallanalyse eignet sich gut für pharmakodynamische Untersuchungen, zumal sie wesentlich differenziertere Aussagen über Änderungen des dominierenden Frequenzspektrums während der Narkose gestattet als es die visuell ermittelten Schlaftiefenkurven tun (Lösel (49), Tönnies (70), Kugler (46)).

Die intervallanalytisch erhaltenen Daten für Anflut- und Narkosezeiten wurden mit den als absolut richtig angenommenen Werten der visuellen Beurteilung verglichen. Infolge der kleinen Stichprobe war der Standardfehler der Voraussage relativ hoch. Nicht berücksichtigt wurde dabei, daß auch die visuell ermittelten Schlaftiefenkurven individuellen Interpretationen des Prüfers mit einer bestimmten Fehlerbreite unterliegen.

Bei der üblichen visuellen Kurvenauswertung im 40 sec. Intervall dürfte die Genauigkeit hinsichtlich der Schlaf-tiefenbestimmung für beide Methoden gleich sein. Dies ist aber nur für die bei der Narkoseeinleitung kurzzeitig auftretenden Tiefschlafstadien richtig. Eine genauere Differenzierung der Schlafstadien A_1 bis C_0 scheinen die EISA-Gramme nicht zu ermöglichen.

Die gute Übereinstimmung der beiden Methoden bei der Bestimmung der Anflutzeit wird durch das deutlich abgrenzbare EISA-Gramm Muster bedingt.

Das Ende der Narkose kann man weniger genau festlegen. Die Berücksichtigung mehrerer charakteristischer Merkmale bedingt eine höhere zeitliche Schwankungsbreite. Ausserdem ist das Stadium C_0 bei alleiniger Applikation von Thiopental nur ein flüchtiges Durchgangsstadium zwischen Tiefschlaf und Wachzustand.

Insgesamt zeigt jedoch die gute Übereinstimmung der visuell und automatisch ermittelten Schlafstadien, daß sich das EISA-Verfahren, insbesondere in Verbindung mit dem beschriebenen Auswertungsverfahren, zur raschen Beurteilung der Schlaf-tiefe in Narkose und der Schlafdynamik bei der Prüfung neuer Pharmaka eignet.

6. Wirkung von Thiopental auf die Atmung

Die Depressionswirkung von Thiopental auf das Atemzentrum ist seit langem bekannt (Dundee (22) Swertlow (66) Whitwam (75)).

Die kurzzeitige Frequenzsteigerung von zwei V_p 's vor Eintritt der Apnoe könnte eine kurzzeitige Stimulation des Atemzentrums andeuten. Da jedoch die Atemzugvolumina nicht gemessen wurden, kann die Frequenzsteigerung nicht als Hyperventilation bezeichnet werden. Andere Autoren weisen darauf hin (Dundee (18)), daß schon geringe Dosen eine Depression im Sinne einer Volumenabnahme auslösen. Mit dem Beginn der Volumenabnahme steigt die Atemfrequenz. Die Abnahme der Atemtiefe wird in diesem Zeitraum durch die Frequenzzunahme nur scheinbar kompensiert, denn die relative Zunahme der Totraumbelüftung führt zu einer Verminderung der alveolären Ventilation.

Die Apnoe dauerte im Durchschnitt 42 ± 10 sec. Zum Vergleich seien Ergebnisse von Whitwam (75) angeführt. Er fand unter 48 Fällen bei einer Dosis von 4,71 mg/kg und einer Injektionsgeschwindigkeit von 1 Milliliter der 3%-igen Lösung alle 3 sec. eine im Mittel kürzere Apnoe von $26 \pm 12,7$ sec. Unter den gleichen Bedingungen wurden von 26 Patienten bei 5 eine Apnoe beobachtet, bei 16 keine, bei 3 Hustenanfälle. Unter den eigenen Fällen war bei 15 Vp's 2 x Schnappatmung zu beobachten, 3 würgten, 2 davon erbrachen.

Die hohe Komplikationsrate ist wahrscheinlich auf die Magensonde zurückzuführen. Sie wirkte als zusätzlicher Reiz für den an sich in Thiopental-Narkose gesteigerten Larynxreflex (Burnstein (7)).

Atropin, das in allen Fällen vor Versuchsbeginn gespritzt wurde, konnte die Komplikationen nicht verhindern.

4 Vp's wurden bei der Narkoseeinleitung cyanotisch, davon 2 ohne andere Komplikationen. In diesen 2 Fällen kann die Cyanose sicherlich als sichtbares Zeichen der Depression des medullären Atem- und Kreislaufzentrums und nicht als Folge von Komplikationen mit nachfolgender Hypoxie gewertet werden.

Dundee (23) weist darauf hin, daß exzitatorische Phänomene und Komplikationen von Seiten des Respirationtraktes außer von der Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit vor allem von der Prämedikation abhängen.

Im Anschluß an die Apnoe war bei einigen Vp's nochmals eine kurzzeitige Frequenzsteigerung zu beobachten. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Erregung des Atemzentrums durch das, während der Apnoe angehäufte CO_2 und eine Erregung der Chemorezeptoren des glomus caroticum durch relative Hypoxie.

Erhöhte oder niedere Atemfrequenzbereiche der Ausgangslage tendierten nach der Thiopentalnarkose zum Normbereich.

Dies ist ein Hinweis für die gute Entspannung der Vp's in der postnarkotischen Phase.

7. Thiopentalwirkung auf das Herz- Kreislauf-System.

Über die Wirkungen von Thiopental auf das Herz- Kreislauf-System in Abhängigkeit von der applizierten Dosis, der Injektionszeit (Price (54)), dem Plasmaspiegel (Price (55)), der Schlafentiefe (Fieldman (30)) und vielem mehr liegt eine umfangreiche Literatur vor (Dundee (25), Davis (8)), Elder (26), Price (56), Prime (57)).

Die Steigerung der Pulsfrequenz lag im Mittel bei 46%. Sie reicht jedoch meist nicht aus, wie Thauer (Brendel Koppermann (45)), Etsten und Li (28) nachweisen konnten, um die recht erhebliche Senkung des Schlagvolumens zu kompensieren. Dadurch sinkt das Herzminutenvolumen ab, der periphere Widerstand und der elastische Widerstand steigen an (Dabkin (9), Etsten (28), Fieldman (30), Prime (57)).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Thauer stieg der diastolische Druck, nach einer vorübergehenden Senkung, der sog. "Anfangsreaktion" geringfügig an oder blieb gleich, während die Amplitude verkleinert wurde und es, je nach dem Verhältnis von diastolischem Druck und Amplitude zu einer Senkung, einem Gleichbleiben oder einer Steigerung des systolischen Blutdrucks kam.

Entscheidend für die Richtigkeit von Aussagen über Blutdruck-Veränderungen in Thiopentalnarkose ist der Vergleich mit dem pharmakologisch unbeeinflussten Ruhezustand.

Bei einer Vp traten ventrikuläre Extrasystolen auf, wie sich auch Harrison und andere Autoren (Dundee (24)) bei 5% der Patienten in Thiopentalnarkose beobachteten.

8. Schädelrheographie und cerebrale Hämodynamik.

Bei der polygraphischen Ableitung wurde zunächst versucht das Schädelrheogramm mit einem EKG-Schreiber (Registriereschwindigkeit 25 mm/sec) aufzuzeichnen. Dies war aus technischen Gründen nicht durchführbar. Eine gegenseitige Beeinflussung der hochempfindlichen Geräte konnte nicht unterbunden werden, sodaß Artefakte eine exakte Auswertung der Kurven unmöglich machten.

Da auf eine gleichzeitig Registrierung aller Größen besonderer Wert gelegt wurde, schien der Kompromiß gerechtfertigt, das Rheogramm auf 2 Kanälen des EEG-Schreibers aufzuzeichnen. Dies erschwerte die Interpretation der Rheogramme, da die Pulsperiodendauer bei einem Papiervorschub von nur 15 mm/sec gegenüber der üblichen Registrierungsgeschwindigkeit von 25 - 50 mm/sec stark verkürzt war. Die Beurteilung der Anstiegsteilheit und der Nachwellen wurde dadurch erschwert. Außerdem mußte eine relativ geringe Amplitude mit einer Eichzacke von nur 10 mm für 20 m Ω in Kauf genommen werden. Dadurch fielen Amplitudenänderungen weniger deutlich ins Auge als bei den üblichen Rheogrammkurven mit einer Eichzacke von 25 mm für 20 m Ω . Trotzdem war eine richtige Beurteilung der Rheogramme möglich. Auch das Anbringen der Elektroden und das Abgleichen der Übergangswiderstände der beiden Schädelhälften erforderte einiges Geschick und längere Zeit. Dabei ließen sich trotzdem geringe Seitendifferenzen nicht immer vermeiden. Die Artefakte von der 7. (SD = 5) bis zur 40. (SD = 5) Minute lassen sich wahrscheinlich auf Manipulationen bei der Narkoseeinleitung und die unregelmäßige Atemfrequenz vor der Apnoe erklären. Über derartige Bewegungsartefakte durch Atemexkursionen des Brustkorbs berichten auch andere Autoren (Namon (52), Serra (63)).

Wie der Vergleich mit den anderen registrierten Größen zeigt, konnte jedoch der Zeitabschnitt, in dem Thiopental seine größte Wirkung entfaltet, einwandfrei beurteilt werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die Schädelrheographie, wie Jenkner (43) betont, die einzige Methode der fortlaufenden Dauerregistrierung zur indirekten Beobachtung der cerebralen Hämodynamik ist. Sie erfäßt Veränderungen im Cerebralkreislauf die weniger auffällig und teils auch von so kurzer Dauer sind, daß der Blutfluß möglicherweise gar nicht beeinflusst wird (Serra (63)). Außerdem belastet sie den Patienten in keiner Weise.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Serra und Urso (63) war in Thiopentalnarkose eine Verringerung der Amplitude des Schädelrheogramms zu beobachten. Im Gegensatz zu diesen Autoren zeigte jedoch die Amplitudenreduktion keine strenge Abhängigkeit von der Dauer der Apnoe. Vielmehr nahm die Amplitude nach der Apnoe kontinuierlich zu, ohne jedoch innerhalb der Ableitungszeit die Höhe der Ausgangslage wieder zu erreichen.

Interessante Hinweise für den Einfluß der Atmung auf die Hirndurchblutung geben Beobachtungen bei Chayne-Stokes'scher Atmung. Sie führt unter anderem nämlich regelmäßig in der Periode der Apnoe zur Vasodilatation der Haut- und Muskelgefäße und Vasokonstriktion der Cerebral-, Pulmonal- und Herzgefäße. Der Pulsauswurf, das Minutenvolumen und der arterielle Mitteldruck verringern sich in dieser Periode. Auch in der Narkose wären durch die Hemmung des Atemzentrums sekundäre Wirkungen auf den Kreislauf denkbar. Nach Untersuchungen von Thauer und Koppermann (45) ist dies nicht der Fall. Vielmehr ist der Kreislauf in tiefer Barbituratnarkose dem steuernden Einfluß des CO_2 ebenso wie dem der Pressorezeptoren weitgehend entzogen.

Im Experiment verursacht die Inhalation von CO_2 in Thiopentalnarkose nur eine sehr geringe Zunahme des cerebralen Blutflusses, d.h. die Ansprechbarkeit auf CO_2 ist signifikant niedriger.

Manche Autoren berichten über eine Zunahme der Hirndurchblutung in Thiopentalnarkose (Wechsler, Dripps, Kety (72)), manche über eine Abnahme der Hirndurchblutung (Bernsmeier (1), Himwich (41)).

Die Schädelrheographie kann zur Diskussion über Veränderungen der Hirndurchblutung in Thiopentalnarkose wenig beitragen. Immer wieder wurde zwar der Versuch unternommen aus der Änderung der intracraniellen Volumenpulse Veränderungen des Blutflusses abzuleiten. Der Unterschied des Pulswellengeschehens vom Blutdurchfluß geht aber schon aus den beiden, um mehr als eine Zehnerpotenz verschiedenen Geschwindigkeiten beider Vorgänge eindeutig hervor (Jenkner (43)).

Da aber das Rheogramm den Pulswellenablauf beobachtet, sind aus einem Vergleich dieser Methode mit Durchflußmessungen keine sinnvollen Ergebnisse zu erwarten (Jenkner (43), Gutmann (37)).

Einflußgrößen für Amplitude und Kurvenform des Schädelrheogramms

Pulsierende Strömung

Herzfrequenz

Schlagvolumen

Perfusionsrate

Perfusionsdruck

Spannungszustand der Gefäße

a) Einflußgrößen für Amplitude und Kurvenform des Schädelrheogramms

Experimente verschiedener Autoren an Tier und Mensch zeigen die Abhängigkeit der Amplitude und der Kurvenform des Schädelrheogramms von Größen, die in hohem Maße Veränderungen in Thiopentalnarkose unterworfen sind.

aa) Die ursächliche Wirkung der Pulsation auf das Schädelrheogramm kann demonstriert werden, wenn man eine Pulsationsströmung am künstlich perfundierten Hundekopf allmählich in eine Gleichströmung verwandelt. Im gleichen Maße wie das Pulsieren des Schlagvolumens und der Druck abnehmen, wird auch die Amplitude des Rheogramms kleiner. Dies zeigt, dass nur eine pulsierende Strömung, nicht dagegen eine Gleichströmung rheographisch erfaßt werden kann (Namon (52)).

bb) Bei Zunahme der Pulsfrequenz und konstanter Pulsrate nimmt die Amplitude des Schädelrheogramms im gleichen Maße wie das Schlagvolumen ab (Namon (52)).

cc) Eine Erhöhung der Flußrate durch ein vermehrtes Schlagvolumen bei konstanter Pulsfrequenz führt zu einer Vergrößerung der Amplitude des Rheogramms, die dann eine direkte Beziehung zur Flußrate und zum Schlagvolumen zeigt. Eine Verminderung der Flußrate infolge

Schwächung der Herzkraft und Verminderung des Schlagvolumens führt zu Amplitudenreduktion (Namon (52)).

- dd) Variationen des Perfusionsdrucks verändern die Höhe der Rheogrammamplitude.
- ee) Der Spannungszustand der Gefäße beeinflusst vor allem die Kurvenform. Experimente, die auf eine Erhöhung des Gefäßwandtonus abzielten und Untersuchungen an Patienten nach Gabe vasokonstriktorischer Substanzen und im Migräneanfall veröffentlichte Kaindl (44). Er beobachtete einen steilen anakroten Anstieg, rasches Erreichen des Kurvenmaximums, verstärkte Nachwellen im katakroten Kurventeil und deutliche Amplitudenreduktionen. Die Kenntnis der Abhängigkeit der Amplitudenhöhe und der Kurvenform von den genannten Größen ist für die Beurteilung des Schädelrheogramms in Thiopentalnarkose von entscheidender Bedeutung.

b) Einfluß von Kreislaufveränderungen in Thiopentalnarkose auf das Schädelrheogramm

Die Durchsicht der umfangreichen Literatur über das Verhalten des Kreislaufs in Barbituratnarkose zeigt, daß alle Größen, die die Höhe und Gestalt des Schädelrheogramms beeinflussen, in Thiopentalnarkose dahingehend verändert werden, daß es zu einer Reduktion der Amplitude kommen muß.

aa) Pulsierende Strömung

Schroeder und Petermann konnten am Hund zeigen, daß in Barbituratnarkose aus der normalerweise kräftig pulsierenden Strömung eine unvollkommen geglättete Gleichströmung wird.

bb) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz nimmt in Thiopentalnarkose zu. Trotzdem nimmt das Herzminutenvolumen ab, da die gesteigerte Herzfrequenz das verminderte Schlagvolumen nicht kompensieren kann (Etsten (28)).

cc) Schlagvolumen und cerebraler Blutfluß

Das Schlagvolumen nimmt in Thiopentalnarkose ab, ebenso die Gipfelgeschwindigkeit des Blutausschusses (Etsten (28), Price (56)).

Untersuchungen verschiedener Autoren zeigen, daß in Thiopentalnarkose der cerebrale Blutfluß und die arteriovenöse O_2 -Differenz abnehmen (Fazekas (29), Himwich (41), Schieve (60)). Eine geringere $AVDO_2$ kann trotz geringeren Blutflusses nur durch ein Eingreifen in die oxidativen Prozesse des Gehirns verursacht werden. Eine Hemmung der cerebralen Oxidationsleistung führt zu einem Abfall des cerebralen Blutflusses in Anlehnung an die Theorie von Himwich (41), daß der Metabolismus des Gehirns ein wirksamer Faktor in der internen Regulation des cerebralen Blutflusses ist. Außerdem wirkt in der Narkose der vasokonstriktorischen Aktivität der Arteriolen und Kapillaren wenig entgegen, weil die Produkte des Metabolismus des Nervengewebes, CO_2 , Milchsäure, Acetylcholin etc., die alle Vasodilatoren sind, in geringerem Ausmaß produziert werden, wenn der Metabolismus herabgesetzt ist.

dd) Blutdruck

Thiopental verursacht meist einen Abfall des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude.

ee) Spannungszustand der Gefäße

Aus den Untersuchungen von Himwich (41) läßt sich unschwer eine Kontraktion intrakranieller Blutgefäße ableiten. Diese Kontraktion ist jedoch wahrscheinlich auf die Gefäße in den Strukturen des Gehirns beschränkt, die narkotisiert sind, da sie in den Piagefäßen nicht beobachtet wird (Geiger (34), Sokoloff (65)).

Der normale Tonus der Hirngefäße wird bekanntlich nicht nervös reguliert. In vielen Fällen gesenkter Hirndurchblutung, wie auch immer diese Senkung zustande kommt, wird eine nervöse, vasokonstriktorische Komponente nachweisbar.

Die Gegenüberstellung der Einflußgrößen für Amplitude und Kurvenform des Schädelrheogramms und den in Thiopentalnarkose möglichen Kreislaufveränderungen zeigt deutlich, daß die vorliegenden rheographischen Befunde lediglich ein Abbild aller hämodynamischen Veränderungen in Narkose zusammen sein können. Diese Methode liefert keinen Beitrag zur Theorienbildung über Veränderungen einzelner Größen. Sie bietet aber die Möglichkeit kontinuierlich über längere Zeit das funktionelle Verhalten der Cerebralgefäße aufzuzeigen und Änderungen des Pulswellengeschehens in Narkose näher zu charakterisieren.

V I . Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Anhand von Versuchen mit 15 freiwilligen Vp's wird eine polygraphische Registriermethode beschrieben, die eine simultane Beobachtung der Veränderungen von EEG, EEG-Intervall-Spektrum-Analyse (EISA), Pulsfrequenz, Massenbewegungen und Blutdruck gestattet.

2. Es wird ein Auswertungsverfahren zur genaueren Charakterisierung der Einschlafdynamik nach Thiopental angegeben.

3. Die Einordnung der Veränderungen von EEG, Pulsfrequenz und Atemfrequenz in Narkosephasen ermöglicht, in Verbindung mit statistischen Auswertungsverfahren, Abhängigkeiten der verschiedenen Größen untereinander und zu gegebenen Größen wie KG, KO, Dosis usw. zu prüfen.

Die Ergebnisse verdeutlichen die Gefahren schneller und die Zweckmäßigkeit langsamer Injektionsgeschwindigkeiten bei der Narkoseeinleitung.

4. Das EISA-Verfahren eignet sich insbesondere in Verbindung mit dem beschriebenen Auswertungsverfahren zur raschen Beurteilung der Schlaftiefe in Narkose und der Schlafdynamik bei der Prüfung neuer Pharmaka. Eine genauere Differenzierung der Stadien A_1 bis C_0 ist nicht möglich.

5. Die Wirkung von Thiopental auf die Atemfrequenz konnte bis zu 48 Minuten nach der Injektion nachgewiesen werden. Bei allen Vp's trat eine Apnoe auf, die durchschnittlich 48 Sekunden nach der Injektion begann und 42 Sekunden dauerte. 2 Vp's zeigten Schnappatmung, 3 würgten, 2 davon erbrachen, 4 Vp's wurden cyanotisch.

6. Bei allen Vp's war in Narkose eine deutliche Pulsfrequenzsteigerung zu beobachten, die im Mittel 46% der Ausgangslage betrug. Die Pulsfrequenz kehrte

in der postnarkotischen Phase auf Ruhewerte zurück.

7. Der diastolische Blutdruck sank nach Thiopental leicht ab, übertraf aber im Anschluß daran meist die Werte der Ausgangslage. Der systolische Blutdruck und die Blutdruckamplitude fielen im Mittel leicht ab.
8. Die Befunde der Schädelrheographie sind ein Abbild der veränderten Herz- Kreislaufverhältnisse in Thiopentalnarkose. Sie lassen keinen Schluß über Veränderungen der Gehirndurchblutung zu. Die Schädelrheographie bietet aber die Möglichkeit kontinuierlich über längere Zeit das funktionelle Verhalten der Cerebralgefäße aufzuzeigen, und Änderungen des Pulswellengeschehens in Narkose näher zu charakterisieren.
9. Spontane Muskelaktivitäten traten in Thiopentalnarkose selten auf.
10. Der Seiltänzerbildgang war nach der Narkose bei keiner Vp möglich. Das Romberg'sche Zeichen war bei 11 Vp's zu beobachten.
11. Einige Vp's gaben in den folgenden 24 Stunden vermehrtes Schlafbedürfnis, Gangstörungen und Konzentrationschwäche an.

A n h a n g

Korrelationsmatrix

Die Zahlen geben den mit 100 multiplizierten Korrelationskoeffizienten r an. Für die Interpretation der Korrelationen wurde eine Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,10$ zugrunde gelegt. Korrelationen, die diese Bedingung erfüllen, sind einfach unterstrichen. Korrelationen mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ sind doppelt unterstrichen.

Bei den Korrelationen zwischen der Narkosezeit und der Dauer der Tiefschlafzeit bzw. der Anflutzeit des EEG handelt es sich um Scheinkorrelationen.

	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1													
2													
3													
4	6	-15	-3	3					-44	8	3	2	43
5	16	<u>-50</u>	47	18					43	-9	12	-5	-25
6									<u>55</u>	-18	-21	-2	-33
7									<u>53</u>	-36	20	8	-2
8									<u>52</u>	8	-5	5	-23
9	-29	-40		-4					<u>-51</u>				
10		-37		6									
11				<u>47</u> Δ						32		-23	
12	-26	<u>95</u>		<u>53</u> Δ							5		1
13										34		25	
14				<u>51</u>									
15			<u>73</u>										
16													
17							<u>76</u>						
18													
19									28			7	
20													
21													
22												17	

VIII. L i t e r a t u r

1. BERNSTEIN, A. und GOTTSTEIN, U.:
Die Sauerstoffaufnahme des menschlichen
Gehirns unter Phenothiacinen, Barbituraten
und in der Ischämie.
Pflügers Arch.
1956: 263 / 102
2. BRAND, L., MAZZIA, V.D.B., POZNAK, A.V., BURNS, I.I.
and MARK, L.L.:
Lack of correlation between electroencepha-
lographic effects and plasma concentrations
of Thiopentone.
Brit. J. Anaesth.
1961: 33 / 92
3. BRENDEN, W.W., KOPPERMANN, E., und THAUER, R.:
Der respiratorische Stoffwechsel
in Narkose.
Pflügers Arch.
1954: 259 / 177
4. BRODIE, B.B.:
Physiological disposition and chemical fate
of thiobarbiturates in the body.
Fed. Proc.
1952: 11 / 632
5. BRODIE, B.B., KURZ, H. and SCHANKER, L.S.:
The importance of dissociation constant and
lipid - solubility in influencing the passage
of drugs into the cerebrospinal fluid.
J. Pharmacol. & Exper. Therap.
1960: 130 / 20

6. BRODIE, B.B., MARK, L.C., PAPPER, E.M., LIEF, P.A.,
BERNSTEIN, E. and ROVENSTINE, E.A.:
Fate of Thiopental in man and method for its
estimation in biological material.
J. Pharmacol. & Exper. Therap.
1950: 98 / 85
7. BURNSTEIN, C.L.:
Fundamental considerations in anesthesia.
Macmillan New York
1949:
8. DAVIS, F., NASH, C.B. and WOODBURY, R.A.:
Cardiac output studies during Thiopental
anesthesia in the dog.
J. Pharmacol. & Exper. Therap.
1955: 113 / 14
9. DOBKIN, A.B. and WYANT, G.M. :
The physiological effect of intravenous
anaesthesia on man.
Canad. Anaesth. Soc. J.
1957: 4 / 295
10. DOCUMENTA GEIGY,:
Wissenschaftliche Tabellen
1960: 6. Auflage
11. DOENICKE, A.:
Physico-chemical factors of duration of
effects in barbiturates. Paue discussion:
Recent advances in intravenous anaesthetics
for ambulatory patients.
III World Congress of Anaesth. Sao Paulo
1964:
12. DOENICKE, A., HUGLER, J., SCHELLENBERG, A. and GÜNTHER, Th.:
The use of electroencephalography to measure
recovery time after intravenous anaesthesia.
Brit. J. Anaesth.
1966: 38 / 580

13. DOENICKE, A.:

General pharmacology of barbiturates.
Duration of action, metabolism, physico-chemical factors.
Acta anaesth. Scandinav.
1965: Supplementum XVII / 11

14. DOENICKE, A.:

Die Bedeutung der physikalisch - chemischen Faktoren für den verschiedenen Wirkungsablauf nach Thiobarbituratnarkosen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.
1965: 250 / 243

15. DOENICKE, A.:

Wissenswertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotika.
anästh. prax.
1970: 5 / 17

16. DUBOIS, D. and DUBOIS, E.F.:

Clinical calorimetry x. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.
Arch. Int. Med.
1916: 17 / 863

17. DUNDEE, J.W. and RIDING, J.E.:

A comparison of Inactin and Thiopentone as intravenous anaesthetics.
Brit. J. Anaesth.
1960: 32 / 206

18. DUNDEE, J.W.:

Intravenous anaesthesia, General Anaesthesia 1
London: Butterworth
1965:

19. DUNDEE, J.W.:

Safer intravenous anaesthesia
Irish Journal of Medical Science
1961: January

20. DUNDEE, J.W.:
Abnormal responses to barbiturates.
Brit. J. Anaesth.
1957: 28 / 440
21. DUNDEE, J.W., PRICE, H.L. and DRIPPS, R.D.:
Acute tolerance to thiopentone in man.
Brit. J. Anaesth.
1956: 28 / 344
22. DUNDEE, J.W. and MOORE, J.:
Thiopentone and Methohexitone: A comparison
as main anaesthetic agents for a standard
operation.
Anaesthesia
1961: 16 / 50
23. DUNDEE, J.W.:
Some effects of pre-medication on the induction characteristics of intravenous anaesthetics.
Anaesthesia
1965: 20 / 298
24. DUNDEE, J.W.:
Clinical pharmacology of general anesthetics.
Clin. Pharmacol. Ther.
1967: 8 / 91
25. DUNDEE, J.W.:
Clinical studies of induction agents VII:
A comparison of eight intravenous anaesthetics
as main agents for a standard operation.
Brit. J. Anaesth.
1963: 35 / 784
26. ELDER, J.D., NAGANO, S.D., EASTWOOD, D.W. and HARNAGEL, D.:
Circulatory changes associated with Thiopental
anesthesia in man.
1955: 16 / 394

27. ELLIOT, C.J.R. and GREEN, R.:
 Recovery after intravenous barbiturate
 anesthesia. Comparative study of recovery
 from Methohexitone and Thiopentone.
 The Lancet
 1962: 14 / 68

28. ETSTEN, B. and LI, T.H.:
 Hemodynamic changes during thiopental
 anesthesia in humans: Cardiac output, stroke
 volume, total peripheral resistance and intra
 thoracic blood volume.
 J. Clin. Invest.
 1955: 34 / 500

29. FAZEKAS, J.F., ALBERT, S.N., ALMAN, R.W.:
 The combined effects of chlorpromazine and
 pentobarbital on cerebral hemodynamics and
 metabolism.
 A. J. M. Sc.
 1956: 231 / 655

30. FIELDMAN, E.J., RIDLEY, R.W. and WOOD, E.H.:
 Hemodynamic studies during thiopental sodium
 and nitrous oxide anesthesia in humans.
 Anesthesiology
 1955: 16 / 473

31. FOLDES, F.F.:
 Persönliche Mitteilung.

32. FREY, R.:
 Vergleichende Untersuchung der kurzwirkenden
 Barbiturate.
 Langenbeck's Archiv u. Dtsch. Z. f. Chirurgie
 1955: 292 / 177

33. GAUDETTE, L.E. and BRODIE, B.B.:
 Relationship between the lipid solubility of
 drugs and their oxidation by liver microsomes
 Biochem. pharmacol.
 1959: 2 / 89

34. GEIGER, A. and MAGNES, J.:
The isolation of the cerebral circulation and
the perfusion of the brain in the living cat.
Amer. J. Physiol.
1947: 149 / 517
35. GOLDSTEIN, A. and ARNOW, L.:
The duration of action of Thiopental and
Pentobarbital.
J. Pharmacol. & Exper. Therap.
1960: 128 / 1
36. GUTMANN, J.:
Die rheographische Direktmessung, ein metho-
discher Fortschritt für die Diagnose von
Durchblutungsstörungen und für Zeitmessungen
am Kreislauf.
Kli. Wo.
1967: 45 / 251
37. GUTMANN, J., KACHEL, V. und BRÜNDL, G.:
Vergleichende Messungen mit neuen rheographi-
schen und plethysmographischen Durchblutungs-
meßgeräten.
Max Planck Institut für Biochemie, München
unveröffentlicht
38. GRUBER, CH.M., STOELTING, V.K., FORNEY, R.E. and WHITE, PH.:
Ultrashort acting barbiturates and thiobar-
biturates.
Anesthesiology
1957: 18 / 1
39. HASELOFF, O.W. und HOFFMANN, H.J.:
Kleines Lehrbuch der Statistik.
Walter De Gruyter & Co.
1968: 3. Auflage
40. HELLIGE, F.:
Beschreibung und Bedienungsanleitung des
HELLIGE NEUROSCRIPT Ee - 97/12
Fabrik wissenschaftlicher Apparate
Freiburg im Breisgau, Germany

41. HIMWICH, W.A., HOMBURGER, E., MARESCA, R. and HIMWICH, H.E.:
Brain metabolism in man: unanesthetized and
in pentothal narcosis.
Amer. J. Psychiat.
1947: 103 / 689
42. HUNTER, A.R.:
Intravenous anaesthesia and circulation time.
Brit. M. J.
1947: 1 / 6
43. JENKNER, F.L.:
Über das Verhalten der cerebralen Hämodynamik
während eines orthostatischen Kreislaufbelas-
tungsversuchs.
Zeitschrift für Kreislaufforschung
1966: 55 / 998
44. KAINDL, F.:
Rheographie peripherer Arterien. Eine neue
Methode zur Beurteilung arterieller Gefäße.
Arch. f. Kreislaufforschung
1954: 20 / 247
45. KOPPERMANN, E., BRENDDEL, W. und THAUER, R.:
Reaktivität des Kreislaufs in Narkose.
(Ein Beitrag zur Frage des Mechanismus der
Kreislaufumstellung in Narkose).
Pflüger's Arch. ges. Physiol.
1955: 260 / 239
46. KUGLER, J.:
Electroencephalographie in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1966: 2. überarbeitete und erweiterte Auflage
47. KUGLER, J., LÖSEL, L., SPIEGEL, S. und DOENICKE, A.:
Bandspeicherung und automatische Analyse von
EEG-Kurven bei Schlaf und Narkose.
Elektromedizin
1969: Sonderausgabe / 109

48. KURZ, H.:

Die Bedeutung physikalisch - chemischer
Faktoren für Resorption, Verteilung, Umbau
und Ausscheidung von Arzneistoffen.

Mitt. dtsch. pharm. Ges.

1964: 34 / 73

49. LÜSEL, L.:

Die automatische Analyse der elektroencephalo-
graphischen Aktivität bei Schlaf und Narkose.

Inaugural- Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität München

1970

50. MARC, L.C., BURNS, J.J., CAMPOMANES, C.J., NGAI, S.H.,
TRONSOFF, N., PAPPER, E.M. and BRODIE, B.B.:

The passage of thiobarbiturates and their
oxygen analogs into the brain.

J. Pharmacol. & Exper. Therap.

1958: 123 / 70

51. MAYNERT, E.W. and KLINGMAN, G.J.:

Acute tolerance to intravenous anesthetics
in dogs.

J. Pharmacol. & Exper. Therap.

1960: 128 / 192

52. NAMON, R., GOLLAN, F., SHIMOJOYO, S., SANO, R.M.,
MARKOVICH, S.E. and SCHEINBERG, P.:

Basic studies in rheoencephalography.

Neurology

1967: 17 / 239

53. PRICE, H.L.:

A dynamic concept of the distribution of
Thiopental in the human body.

Anesthesiology

1960: 21 / 40

54. PRICE, H.L., DUNDEE, J.W. and CONNER, E.H.:
Rates of uptake and release of Thiopental by human brain: Relation to kinetics of Thiopental anesthesia.
Anesthesiology
1957: 18 / 171
55. PRICE, H.L. and HELRICH, M.:
The effect of cyclopropane, diethyl ether, nitrous oxide, thiopental and hydrogen in concentration on the myocardial function of the dog heart-lung preparation.
J. Pharmacol. & Exper. Therap.
1955: 115 / 206
56. PRICE, H.L.:
General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Reviews
1960: 40 / 187
57. PRIME, F.J. and GRAY, T.C.:
Effects of certain anaesthetics and relaxant agents on circulatory dynamics.
Brit. J. Anaesth.
1952: 24 / 108
58. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
1968
59. SCHANKER, L.S.:
Penetration of drugs into the central nervous system .
PAPPER, E.M. and KITZ, R.J. editors:
Uptake and distribution of anesthetic agents.
Mc Graw - Hill Book Company, Inc., New York
1963: Chap. 13 pp 157 - 163

60. SCHIEVE, J.F. and WILSON, W.P.:
The influence of age, anesthesia and cerebral
arteriosclerosis on cerebral vascular activity
to CO₂.
Amer. J. Med.
1953: 15 / 171
61. SCHMIDBAUER, R. und SCHREIBER, H.:
Untersuchungen über die Gipfelzeit im Längs-
rheogramm der unteren Extremitäten.
Med. Welt
1967: 18 / 1084
62. SCHNEIDER, M.:
Durchblutung und Sauerstoffversorgung des
Gehirns.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.
1953: 19 / 3
63. SERRA, P. und URSO, L.:
Osservazioni reografiche sulla circolazione
cerebrale in corso di narcosi.
Minerva Anesthesiologica
1956: 22 / 86
64. SIEMENS - REINIGER - WERKE AG
Diasyst, automatisches Blutdruckmeßgerät
Betriebsanleitung
65. SOKOLOFF, L.:
Factors regulating the total and regional
circulation of the brain.
Proc. of the third microcirculatory conference
Milwaukee,
1956: p 79
66. SWERDLOW, M.:
Respiratory effects of the thiobarbiturates.
Brit. J. Anaesth.
1958: 30 / 2

67. TAYLOR, J.D., RICHARDS, R.K., DAVIN, J.C. and ASHER, J.:
Plasma binding of thiopental in rabbit.
J. Pharmacol. Exp. Therap.
1954: 112 / 40
68. THOMPSON, A.M., CAVERT, H.M. and LIFSON, N.:
Kinetics of distribution of D₂O and antipyrine
in isolated perfused rat liver.
Amer. J. Physiol.
1958: 192 / 531
69. TÖNNIES, J.F.:
EEG-MITTEN-INTERVALL-REGISTRATION.
Beschreibung, Bedienungsanleitung und
Schaltung des E.M.I.R. A₋₁₅
1967:
70. TÖNNIES, J.F.:
Automatische EEG-Intervall-Spektrumanalyse
(EISA) zur Langzeitdarstellung der Schlaf-
periodik und Narkose.
Arch. Psychiat. Nervenkr.
1969: 212 / 423
71. TÖNNIES, J.F.:
L' enregistrement du spectre EEG.
Rev. Neurol.
1967: 117 / 141
72. WECHSLER, R.L., DRIPPS, R.D. and KETY, S.S.:
Blood flow and oxygen consumption of the
human brain during anesthesia produced by
thiopental.
Anesthesiology
1951: 12 / 308
73. WHITEHEAD, R.W. and VIRTUE, R.W. in
DRILL: Pharmacology in medicine
1965: p 124

74. WHITELEY, A.H. and ELROY, W.D.:

Denitrogenation of muscle and fat tissues
of the anesthetized cat.

Amer.J. Physiol.

1946: 146 / 229

75. WHITWAM, J.G. and MANNERS, J.M.:

Clinical comparison of Thiopentone and
Methohexitone.

Brit. Med. J.

1962: 16 / 1663

76. WHITWAM, J.G.:

A clinical comparison of the incidence and
duration of apnea following Methohexitone and
Thiopentone.

Brit. J. Anaesth.

1962: 34 / 729

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke
ich für die Überlassung des Themas
und seine aufgeschlossene Diskussions-
bereitschaft. Herrn Prof. Dr. J. Kugler
danke ich für die Auswertung der
elektroencephalographischen Befunde,
Frl. Laub und Frau Zöbisch für ihre
freundliche Unterstützung, meiner
Schwester R. Mann für die Durchführung
der mühevollen photographischen Arbeiten.

L e b e n s l a u f

Am 15. 3. 1945 wurde ich als Sohn des Porträtmalers Hans Jakob Mann und seiner Ehefrau Ilse Mann, geb. Port, in Knittelfeld/ Steiermark geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Utting am Ammersee und von 1955 bis Ostern 1959 das humanistische Gymnasium in Weilheim. Anschließend war ich Schüler des Realgymnasiums Starnberg, wo ich im Juni 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober 1965 nahm ich das Medizinstudium an der Universität München auf. Im Oktober 1966 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im April 1968 die ärztliche Vorprüfung ab.

Während meines klinischen Studiums famulierte ich 6 Wochen bei Prof. Stuhlfaut auf der inneren Abteilung und 4 Wochen bei Prof. Grill auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg, 4 Wochen in der Universitätskinderklinik München und 9 Wochen bei Prof. Foldes auf der Anästhesieabteilung des Montefiore Hospitals in New York.

Am 23. Juni 1971 legte ich die ärztliche Prüfung ab. Seit 1. August 1971 arbeite ich bei Prof. Grill auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg als Medizinalassistent.

1. Einleitung

Am 1. 1. 1950 wurde das erste Mal in der Geschichte der Stadt...

Vom 1. 1. 1950 bis 31. 12. 1950 wurde in der Stadt...

Im Oktober 1950 wurde das erste Mal in der Stadt...

Am 1. 1. 1951 wurde das erste Mal in der Stadt...

Im Oktober 1951 wurde das erste Mal in der Stadt...

Am 1. 1. 1952 wurde das erste Mal in der Stadt...

Im Oktober 1952 wurde das erste Mal in der Stadt...

Am 1. 1. 1953 wurde das erste Mal in der Stadt...

